

BRAIN

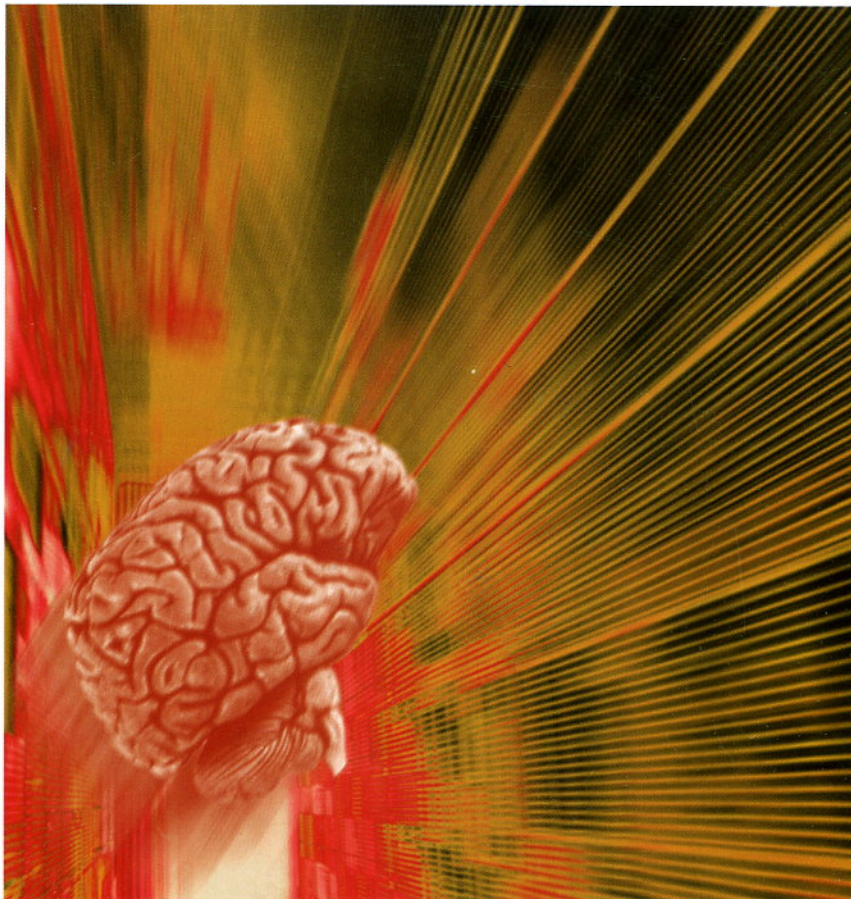
Vol. 1, Nr. 2
Decembrie 2003

EDIȚIA ÎN
LIMBA ROMÂNĂ

AGING

INTERNATIONAL JOURNAL

Editor in Chief **BENGT WINBLAD**
Editors **LUIZA SPIRU, KHALID IQBAL**



**Perspectives for
a Healthy Brain Aging**

www.brainaging.ro

„Ana Aslan“ International Academy of Aging



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

www.brainaging.ro

Secretariat general:

Ligia Hogaș, office@brainaging.ro

Gunilla Johansson,

Gunilla.Johansson@neurotec.ki.se

Redactor:

Dr. Alina Cașcaval, M.D.,

office@brainaging.ro

©L.S. Enia Publishing House®

©„Ana Aslan“ International Academy of Aging®

©Fundația „Ana Aslan International“®

ISSN 1582-8352 (tipărită)

ISSN 1582-8360 (on-line)

Toate drepturile rezervate. Nici o parte a acestei publicații nu poate fi reprodusă, 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

Îmbătrânirea celulară și consecințele acesteia în nefrologie3

Reviews

Inflamația în boala Alzheimer: rolul său și o posibilă oportunitate terapeutică5

Gary L. Wenk

Prevalența comorbidităților la pacienții cu deficit cognitiv lejer (MCI)11

Dr. Luiza Spiru, Dr. Florina Cristescu, Dr. Raluca Dudău,

Dr. Paul Pătrașcu

Scale de diagnostic

Scorul activităților vieții cotidiene15

“Ana Aslan” International Academy of Aging. 16

Imagistică

Tumoră de fosă cerebrală posterioară asociată cu alte leziuni intracraniene.18

Dr. Paul Pătrașcu

Articole originale

Profile de expresie genică în hipocamp la șoarecii bătrâni cu și fără tulburări de memorie. 20

Jonathan Brouillette, James O'Donnell, Oscar Díaz-Ruiz, Roger Godbout, Rémi Quirion

Endarterectomia carotidiană la pacienții vârstnici 28

Prof. Dr. I. A. Szucsik, Dr. Luiza Spiru, Prof. Dr. Ș. I. Drăgulescu, Prof. Dr. I. Romoșan, Dr. Mioara Cocora, Conf. Dr. M. Gaspar, Conf. Dr. C. Dina, Dr. D. Maximov, Dr. Daniela Maximov

Strategii pentru memorie și limbaj și efectele acestora asupra abilităților cognitive în primele stadii de boală Alzheimer probabilă 33

Tsantali, E., Efklides, A., Tsolaki, M., Kiosseoglou, G.

The 9th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders.39

Recomandări pentru autori. 43

Consiliul științific



Luiza Spiru
Editor



Bengt Winblad
Editor șef



Khalid Iqbal
Editor

Sweden



Agneta Nordberg
Jan Hillert
Jan Näslund
Kaj Blennow

Lars Bäckman
Lars Olson
Lars-Olof Wahlund
Laura Fratiglioni
Richard Cowburn

Romania



Florina Cristescu
Ion (Jan) Hurjul
Ioan Romoșan
Constantin Pops
Alexandru Șerbănescu
Constantin Bălăceanu Stoilnic

Cătălina Tudose
Tudor Udristolu
Ovidiu Băjenaru
Della Mut Popescu

US



Eliezer Masliih
Steven deKosky
Steven Ferris
Dave Morgan

John Morley
Lon Schneider
Peter J. Whitehouse
John Hardy

Finland



Hilkka Soininen
Irina Alafuzoff

Canada



Howard Feldman
Remi Quirion
Claudio Cuello

UK



Alan Sinclair
Emil C Toescu
Gordon Wilcock

Martin Rossor
Raj Kalaria
Simon Lovestone

France



André Delacourte
Bruno Vellas
Françoise Forette

Jean-Marc Orgogozo
Pierre Jean Ousset

Ireland



Robert Elsner

Spain



Jesús Avila

Germany



Harald Hampel
Lutz Frölich

Italy



Sandro Sorbi
Patrizia Mecocci
Gianluigi Fortini

Switzerland



Ezio Giacobini
Thomas Dierks

Australia



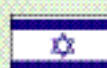
Anthony Jorm
Colin L. Masters
Henry Brodaty

Denmark



Gunhild Waldemar

Israel



Daniel Michaelson
Hillet Pratt
Michael Davidson

Netherlands



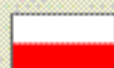
Philip Scheltens

**United Arab
Emirates**



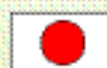
Abdu Adem

Poland



Marla Barcikowska

Japan



Masatoshi Takeda
Akihiko Takashima
Takeaki Tabira

India



Vijay Chandra

China



Jianzhi Wang
Li Lin

Slovakian Republic



Michal Novak

Thailand



Prasert Boongird

Singapore



Barry Halliwell
Ng Tzo Pin

Russia



Alexej Olovnikov
Valeria Streltseva

Greece



John Mantas
Magda Tsolaki

Ukraine



Natalia Batchinskaya

Îmbătrânirea celulară și consecințele acesteia în nefrologie

Prof. Dr. Ioan Romoșan^{1,#}, Dr. Luiza Spiru²

¹Clinica Medicală, Spitalul Universitar, UMF Timișoara.

²UMF "Carol Davila" București.

Teoriile asupra senescentei subliniază importanța alterării cumulative ce are loc la nivelul celulelor care și-au încheiat ciclul de diviziune, precum și capacitatea limitată de replicare a celulelor cu potențial mitotic. Se consideră că fenotipul senescentei reflectă îndeplinirea unui program genetic bine stabilit, dar alterarea celulară cumulativă joacă un rol special, ca și capacitatea de reparare limitată a acestor celule, factorii externi fiind foarte importanți. Reducerea numărului de celule reflectă mai degrabă scăderea capacității de reparare. *In vitro*, anumite tipuri de celule își pierd capacitatea de a suferi procesul de apoptoză, căpătând unele caracteristici anormale; acumularea de astfel de celule ar contribui la procesul de senescență și la apariția bolilor determinate de acesta.

Biomarkerii senescentei pot fi observați *in vivo*, fiind reprezentați de acumularea de lipofuscină, produșii de glicozilare avansată și β -galactozidaza asociată cu senescența.

Ipotezele propuse pentru explicarea îmbătrânirii celulei și organelor se bazează fie pe existența leziunilor intra sau extra celulare, fie pe alterarea programată a expresiei genice.

Funcționarea țesuturilor și fenotipul senescent reflectă:

- Alterări celulare progresive și/sau acumularea de celule îmbătrânite;
- Pierderi celulare;
- Pierderea capacității de răspuns prin replicare, ca rezultat al senescentei celulelor stem;
- Modificări ale matricii extracelulare;
- Perturbarea proceselor inflamatorii, imune și celor implicate în controlul endocrin.

Vârsta poate determina modificări ale expresiei genice la nivelul celulelor cu potențial mitotic, în timp ce leziunile succesive duc în final la îmbătrânirea celulei ce nu mai este aptă pentru diviziune.

S-a dovedit că odată cu îmbătrânirea celulei are loc o scurtare a telomerilor, acest proces fiind extrem de intens la nivelul celulelor din corticala renală. Semnificația pierderii telomerilor nu este clar stabilită, dar evidențierea unei heterogenități la nivelul celulelor renale, asociată cu pierderea de nucleu, ar putea juca un rol în senescență.

Implicarea stresului oxidativ în procesul de îmbătrânire este susținută de faptul că modificările asociate cu senescența sunt consecința degradării oxidative a acizilor nucleici, membranelor celulare și proteinelor.

#Adresa pentru corespondență: Prof. Dr. Ioan Romoșan, Str. Semicul nr. 1, 1900 Timișoara.

Lipofuscina (LF), un pigment galben-cafeniu, se acumulează în celulele care nu se mai divid, sub forma unor mici granule derivate din lizozomii secundari. LF este formată din deșeuri lipidice și proteice, rezultate în urma peroxidării lipidice. S-a dovedit că administrarea de substanțe antioxidante inhibă formarea de LF.

Modificările oxidative ale proteinelor extracelulare duc în final la apariția produșilor de glicozilare avansată. Acești produși, găsiți în cantitate crescută la vârstnici, sunt de asemenea implicați în apariția modificărilor specifice ale rinichiului senil.

Activitatea β -galactozidazei asociată cu senescența este considerată un marker al procesului de îmbătrânire, fiind identificată la nivelul retinei, celulelor hepatice și, mai recent, la nivelul celulelor renale. Procesul normal de îmbătrânire este mult accelerat în prezența unor factori adiționali, externi (hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă etc.).

Cunoașterea mecanismelor senescenței are o importanță deosebită în patologia umană, în vederea unor viitoare măsuri profilactice. Probabil, terapiile genice sau medicamentoase viitoare vor putea întârzia mecanismele îmbătrânirii celulare, astfel încât viața celulelor renale să fie prelungită, astfel încât acestea să fie capabile să facă față leziunilor cauzate de diferite nefropatii sau alte maladii.

Inflamația în boala Alzheimer: rolul său și o posibilă oportunitate terapeutică

Gary L. Wenk, Ph.D.[#]

Division of Neural Systems, Memory and Aging University of Arizona

Rezumat

În boala Alzheimer (BA) s-a observat creșterea densității celulelor gliale activate și niveluri anormal de mari ale proteinelor inflamatorii, modificări care pot sta la baza neurodegenerării. Neuroinflamația cronică la șoareci, produsă experimental prin infuzia de lipopolizaharide (LPZ) în ventriculul IV, a determinat mai multe modificări: creșterea numărului de microglia activate în lobul temporal, degenerarea neuronilor din cortexul entorinal; atrofia unor regiuni din lobul temporal, vizibile prin RMN; niveluri ridicate de citokine în regiunile vulnerabile; o tulburare a memoriei spațiale și afectarea LTP în hipocamp precum și distrucția selectivă de neuroni colinergici în prozencefalul bazal. Nici un alt model experimental al BA nu a reprodus atât de multe aspecte diferite ale BA. Terapia cu AINS a redus inflamația cerebrală, a salvat neuronii colinergici și a ameliorat memoria. Mai mult, rezultatele noastre sugerează că terapiile ce vizează întârzierea debutului BA ar trebui inițiate la adulții predispuși genetic înainte de apariția inflamației cerebrale.

Cuvinte cheie: Boala Alzheimer, neuroinflamație, modele animale, AINS, memantina

Introducere

Alois Alzheimer a fost primul care a remarcat prezența unei reacții inflamatorii în creierul pacienților săi. Studii recente indică faptul că procesele inflamatorii joacă un rol important în patogenia bolii Alzheimer (BA)¹. BA este asociată cu o creștere a nivelului interleukinei-1 β (IL-1 β) în creier și lichidul cefalorahidian². Plăcile neuritice din creierul pacienților cu BA conțin atât beta-amiloid cât și celule gliale activate ce supraexprimă citokine neurotrope, de tipul IL-1 β și factorului de necroză tumorală alfa (TNF α). TNF α este capabil să declanșeze sinteza de beta-amiloid și să inhibe secreția neuronală de proteine precursorale ale amiloidului (APP) solubile³. Beta-amiloidul este de asemenea capabil să stimuleze microgliile în direcția

secreției altor citokine și radicali liberi de oxigen⁴. Per ansamblu, regiunile cerebrale cu cea mai intensă activare microglială în stadiile precoce ale bolii vor suferi în cele din urmă cea mai rapidă rată de atrofiere și degenerare⁵. Rolul inflamației în fiziopatologia BA este susținut și de observația că pacienții aflați în tratament cronic cu anti-inflamatoare au un risc redus de a dezvolta boala⁶.

Până în prezent, nici un model animal sau mecanism biologic ipotetic nu au putut explica distribuția celulară și regională caracteristică neuropatologiei BA, fapt ce a îngreunat mult cercetările în domeniul BA. Șoarecii bătrâni nu prezintă modificările histopatologice tipice caracteristice BA, cum ar fi plăcile senile și masele neurofibrilare, iar șoarecii transgenici suferă modificări histopatologice cerebrale care ade-

sea nu se corelează cu vârsta sau deteriorarea cognitivă^{7,8}. În paralel cu studierea efectelor neuroinflamației cronice, a devenit din ce în ce mai clar că acest proces poate fi considerat un mecanism posibil ce ar putea ajuta la explicarea modificărilor fiziopatologice caracteristice BA. În cadrul studiului am elaborat un model animal de neuroinflamație cronică, folosind o infuzie cronică de lipopolizaharide (LPZ) în ventriculul IV la șoarecii tineri, care reproduce multe dintre schimbările comportamentale, neurochimice și neuropatologice asociate cu BA^{9,10,11}. Acest articol își propune să treacă în revistă încercările de a studia contribuția neuroinflamației cronice la neurodegenerarea regională selectivă asociată cu BA precum și modul prin care informațiile obținute au fost folosite pentru elaborarea unor strategii terapeutice mai eficiente pentru BA.

#Adresa pentru corespondență: Division of Neural Systems, Memory and Aging University of Arizona 350 Life Sciences North Building Tucson, AZ 85724 Tx: (520) 626-2617 Fax: (520) 626-2618 e-mail: gary@nsma.arizona.edu

La începutul acestei expunerii, trebuie reamintit că neuroinflamația nu este cauza BA. Mai curând, consecințele neuroinflamației modelează histopatologia. Inflamația cerebrală apare ca un răspuns la alți factori de risc externi sau condiții determinate genetic din creierul pacienților cu BA. Extinderea și gradul răspunsului inflamator cerebral la aceste condiții sunt influențate de procesul de îmbătrânire normală și variază între regiunile creierului. La pacienții cu BA, regiunile cerebrale ce dezvoltă cel mai intens și prelungit răspuns inflamator sunt chiar acelea ce prezintă cele mai semnificative modificări neuropatologice⁵. Consecințele neuroinflamației în creierul afectat de BA ar putea de asemenea sta la baza pierderii unor sisteme neurale particulare. De exemplu, expunerea cronică la proteine inflamatorii conduce la degenerarea selectivă a neuronilor colinergici din nucleii bazali prozencefalici^{12,13}.

În lucrarea de față, vor fi discutate două modele animale de inflamație cerebrală, modele experimentale complet diferite. Primul presupune infuzia cronică de LPZ în ventriculul IV pentru a produce o inflamație diseminată în tot creierul. A fost ales ventriculul IV pentru a evita lezarea mecanică a structurilor prozencefalice, care ar putea afecta capacitatea cognitivă a animalelor. Cealaltă abordare a presupus infuzia de LPZ, sau TNF α , direct în regiunea prozencefalică bazală. A fost aleasă această regiune deoarece aici se găsesc neuronii colinergici ce degenerază la pacienții cu BA.

Studii asupra neuroinflamației cronice

Mai întâi am cercetat evoluția în timp a distribuției și densității microgliilor activate ce apar ca răspuns la infuzia de LPZ în ventriculul IV la șoarecii tineri. Am descoperit că după 21 de zile de infuzie continuă, cel mai puternic răspuns inflamator s-a concentrat în trei regiuni cere-

brale distincte: hipocamp, în special girusul dințat; cortexul entorinal și piriform din lobul temporal; și de-a lungul girusului cingulat¹². Aceste rezultate demonstrează că anumite regiuni ale creierului răspund diferit la prezența continuă a unui agent iritant precum LPZ. Activarea continuă a microgliilor de către o moleculă iritantă ar putea duce la expunerea prelungită a neuronilor din lobul temporal la niveluri potențial toxice de citokine și fracțiuni ale complementului. Astfel s-ar putea explica evidenta concentrare a leziunilor histopatologice caracteristice BA, cum ar fi plăcile senile și depozitele neurofibrilare în zona temporală și hipocamp. Studii recente ce au folosit tomografia cu emisie de pozitroni (PET) au confirmat că în regiunile cu un răspuns inflamator maximal se detectează cel mai devreme scăderea utilizării glucozei¹⁴, mai ales la pacienții ce sunt vulnerabili la BA datorită statusului APOE¹⁵.

Infuzia cronică de LPZ în ventriculul IV nu reproduce toate componentele histopatologice ale BA; oricum, în cadrul acestui model experimental au fost observate mai multe aspecte particulare ale BA. Creierul acestor șoareci tineri prezenta creșterea activării microgliilor și astroglioză în structurile lobului temporal. Hipocampul și prozencefalul bazal prezentau niveluri crescute pentru diferite proteine inflamatorii, cum ar fi IL-1 (α și β) și TNF α , precum și creșterea producției de proteine precursorale ale amiloidului (APP). Activarea celulelor gliale și nivelul crescut de proteine inflamatorii au fost asociate cu leziuni importante ale lobului temporal, cum ar fi pierderea celulelor piramidale^{9,12}. O altă constatare, cea mai importantă, este că acești șoareci au prezentat de asemenea deficiențe în efectuarea sarcinilor care depind de integritatea hipocampului, de exemplu performanța la testul *Morris water maze* (labirintul cu apă Morris) și la un alt exercițiu pentru memoria spațială într-un labirint în T. Dimpotrivă, acești șoareci cu inflamație cronică nu au

prezentat scăderi ale performanței la sarcinile care nu necesitau un hipocamp intact, cum ar fi recunoașterea obiectelor^{9,16}. Afectarea memoriei imediate, demonstrată prin testul *Morris water maze*, a fost corelată cu gradul de inflamație din regiunea hipocampică și a putut fi accentuată prin prelungirea infuziei la 74 de zile¹⁷.

Ca o consecință a procesului inflamator cerebral, pierderea celulelor piramidale din hipocamp, ca și a altor tipuri de neuroni¹⁸, ar putea de asemenea sta la baza scăderii performanței la testele de tip labirint, la șoarecii cu infuzie cronică de LPZ în ventriculul IV⁹. Studii RMN au evidențiat lărgirea ventriculilor laterali, cu reducerea dimensiunilor lobilor temporali la șoarecii expuși cronic la efectele procesului neuroinflamator de intensitate redusă¹⁰. Lărgirea ventriculilor și atrofia lobilor temporali, foarte similare cu ceea ce se observă la pacienții cu BA în stadii incipiente^{19,20}, este probabil legată de pierderea neuronală în regiunea temporală^{9,10}.

Aceste descoperiri conturează posibilitatea ca efectele inflamației asupra memoriei imediate să poată fi inversate prin tratamentul cu un antiinflamator. Am verificat această ipoteză folosind un nou inhibitor de ciclooxigenază (COX) cu eliberare de oxid nitric, nitrofluorobiprofen (NFP, NicOx, Franța). Proprietățile antiinflamatorii ale NFP se datorează capacității acestuia de a traversa bariera hematoencefalică și de a inhiba ambele izoforme ale enzimei COX (1 și 2), ducând la suprimarea sintezei de prostaglandine²¹. Adăugarea unei grupări nitroxibutil la fluorobiprofen îi reduce capacitatea ulcerogenă, fără a interfera cu acțiunea antiinflamatoare²². Gradul de inflamație, nivelul proteinelor inflamatorii precum și reducerea performanței la testul *Morris water maze* au fost atenuate semnificativ la șoarecii la care s-a administrat cronic NFP^{16,23}. Efectele comportamentale pozitive ale tratamentului cronic cu NFP s-au datorat probabil inhibiției sintezei de prostaglandine în celulele gliale activate, cu

scăderea consecutivă a producției și eliberării de citokine și fracțiuni ale complementului.

Deoarece BA este o maladie corelată strâns cu procesul de îmbătrânire, am cercetat dacă și șoarecii bătrâni ar putea beneficia de pe urma terapiei antiinflamatoare. În acest sens, șoarecii tineri (3 luni), adulți (10 luni) și bătrâni (24 luni) au fost supuși unei infuzii intraventriculare de LPZ timp de 42 de zile. Lotul de control format din șoareci bătrâni cărora li s-a infuzat LCR artificial a avut performanțe reduse la testul *Morris water maze*, comparativ cu loturile de control formate din șoareci tineri sau adulți. Performanța șoarecilor adulți a fost semnificativ mai mică decât a șoarecilor tineri, dar semnificativ mai bună decât a celor bătrâni. După infuzia cronică cu LPZ în creierul șoarecilor tineri, performanța acestora nu a fost diferită de cea a șoarecilor adulți sau a celor bătrâni infuzați cu LCR. De asemenea, spre deosebire de șoarecii tineri, creierul șoarecilor martor adulți și bătrâni conținea un procent ridicat de microglia activate. În creierul șoarecilor bătrâni s-a observat cel mai mare număr de microglia activate. Mai mult, la șoarecii tineri și la cei adulți s-a remarcat un răspuns inflamator după infuzia de LPZ mai puternic decât la șoarecii bătrâni. De aici am tras concluzia că nivelul inflamației tinde spre un maxim în paralel cu înaintarea în vârstă, nivel maxim pe care infuzia cu LPZ nu l-a putut amplifica. Per ansamblu, rezultatele acestor studii sunt în concordanță cu ipoteza conform căreia performanța la testul *Morris water maze* poate fi afectată de existența unei stări de inflamație cronică, mai ales în hipocamp²³. Aceste date sugerează că amplificarea procesului neuroinflamator ce însoțește îmbătrânirea normală²⁴ ar putea sta la baza reducerii performanței dependente de vârstă la diverse teste ce presupun funcționarea normală a lobului temporal.

Dacă la șoarecii tineri administrarea cronică de AINS a avut efecte

benefice, terapia cu AINS nu a îmbunătățit performanța memoriei de scurtă durată la șoarecii adulți sau bătrâni supuși infuziei de LPZ²³. Terapia cronică cu antiinflamatoare nu a avut de asemenea nici un efect asupra nivelurilor crescute de activare microglială la șoarecii bătrâni, mai exact nu a scăzut numărul microgliilor activate din zona lobului temporal²³.

Neuroinflamația cronică și terapia estrogenică

BA are o incidență mai mare la femeile post-menopauză, iar această incidență crescută poate fi întârziată de terapia de substituție estrogenică (TSE)^{25,26,27}. Am cercetat recent interacțiunea dintre TSE cronică și neuroinflamația indusă de LPZ la șoarecii de sex feminin și am comparat aceste decoperiri cu cele descrise la șoarecii masculi²⁸. Ovariectomia nu a afectat performanța de testul *Morris water maze*. Cu toate acestea, adăugarea TSE cronice sau inducerea neuroinflamației au condus la modificări ce au fost amplificate de introducerea simultană a ambelor condiții. Infuzia cronică de LPZ a activat microgliile, proces ce nu a fost inversat de TSE. La femeile intacte care au primit infuzia de LPZ nu s-a observat o scădere de performanță la labirintul cu apă; în plus, au prezentat semnificativ mai puține microglia activate. Rezultatele noastre sunt similare cu ale altor studii recente²⁹ și sugerează că TSE cronică la femeile post-menopauză poate exacerba tulburările mnemonice induse de neuroinflamația cronică din BA. Astfel, am speculat că vulnerabilitatea crescută a femelelor de șoarece ovariectomizate la efectele terapiei estrogenice cronice și la efectele neuroinflamației cronice s-ar putea datora prezenței cronice, și nu fluctuante, a estrogenilor.

Surprinzător, femelele intacte care au fost supuse infuziei cronice de LPZ în ventriculul IV nu au fost afectate în ceea ce privește performanța la testul cu labirintul cu apă.

Această observație este în completă opoziție cu rezultatele șoarecilor masculi care au primit același „tratament” cu LPZ în ventriculul IV, descrise anterior. Vulnerabilitatea scăzută a femelelor intacte la efectele infuziei cu LPZ s-ar putea datora gradului diferit de răspuns inflamator al microgliilor cerebrale precum și unei distribuții particulare a microgliilor activate. Este interesant faptul că la animalele intacte s-a descoperit un număr redus de microglia activate în regiunile extra-hipocampice, fără să existe vreo deosebire între numărul de microglia activate din girusul dințat al hipocampului între animalele ovariectomizate și cele intacte care au primit LPZ. Este evident că influența sexului asupra impactului neuroinflamației este o problemă care necesită alte studii pentru a fi clarificată.

Studii asupra inflamației în prozencefalul bazal

În concordanță cu rolul presupus al inflamației asupra distribuției neurodegenerării din BA, este și descoperirea recentă că infuzia de LPZ determină o distrugere selectivă a neuronilor colinergici din nucleul bazal magnocelular din prozencefalul bazal într-o manieră dependentă de timp dar nu și de doză^{30,31}. Similar, infuzia cronică de IL-1 β sau TNF α a distrus neuronii colinergici din regiunea nucleilor bazali¹³. Sistemul colinergic prozencefalic ar putea fi vulnerabil la niveluri crescute de proteine inflamatorii, în special TNF α . Stimularea receptorilor pentru TNF α ar putea induce moarte celulară prin „amuțirea semnalelor de supraviețuire” pe calea inhibării (prin semnale factor-1-mediate) a factorului de creștere neuronală insulin-like³². TNF α poate de asemenea inhiba recaptarea glutamatului în astrocite și poate potența toxicitatea glutamat mediată în prozencefalul bazal³³⁻³⁵, o regiune vulnerabilă la funcționarea excesivă a axului glutaminergic¹³.

BA este caracterizată printr-o deficiență prozencefalică de acetil-

colină³⁶ ce poate sta la baza tulburărilor cognitive asociate cu BA³⁷. Mecanismul aflat la baza degenerării sistemului colinergic din proencefalul bazal este necunoscut. Rezultatele studiilor cu infuzie de LPZ ne-au condus la ipoteza că expunerea pe termen lung la niveluri crescute de proteine inflamatorii poate determina degenerarea selectivă a neuronilor colinergici din proencefalul bazal în BA^{13,30,31}. Un studiu care a evidențiat că anticorpii izolați din serul bolnavilor și injectați în creierul șoarecilor cu BA recunosc și distrug selectiv neuronii colinergici din proencefalul bazal³⁸ a sugerat potențialul rol al neuroinflamației și specificitatea efectelor sale asupra neuronilor colinergici. În plus, traumatismul craniocerebral este un factor de risc semnificativ pentru BA la oameni³⁹ și este asociat cu niveluri crescute de proteine inflamatorii⁴⁰ și scăderea numărului de neuroni colinergici în proencefalul bazal⁴¹. Studii *in vitro* indică de asemenea că inflamația cerebrală poate distruge selectiv acești neuroni⁴².

Recent, am demonstrat că neuronii colinergici din proencefalul bazal pot fi salvați de efectele citotoxice ale infuziei cronice de LPZ prin administrarea de antiinflamatoare^{13,31}. De asemenea, am reușit să înțelegem mai bine mecanismele prin care neuroinflamația cronică distruge neuronii colinergici din proencefalul bazal. Am arătat că antagoniștii receptorului pentru glutamat pot asigura neuroprotecție față de efectele neuroinflamației cronice^{13,31}.

Coroborate, rezultatele acestor studii evidențiază rolul atât al prostaglandinelor cât și al receptorilor N-metil-D-aspartat (NMDA) în cascada proceselor biochimice care duc la degenerarea neuronilor colinergici din proencefalul bazal la pacienții cu BA.

Într-un studiu recent, TNF α a fost infuzat în proencefalul bazal la șoareci APPswe și netransgenici, timp de 20 de zile, în speranța că prezența genei BA umane va accentua pierderea de neuroni colinergici

ci⁴³. Infuzia cronică de TNF α a diminuat semnificativ activitatea corticală a acetilcolintransferazei și a crescut numărul de astrocite activate în proencefalul bazal. Surprinzător, prezența genei APPswe nu a accentuat vulnerabilitatea neuronilor colinergici din proencefalul bazal față de efectele neuroinflamației cronice. Mai mult, tratarea acestor șoareci cu memantină a demonstrat că efectele neurotoxice ale TNF α asupra celulelor colinergice nu necesită activarea receptorilor NMDA. În contrast, după cum am menționat anterior, memantina a fost capabilă să ofere protecție pentru neuronii colinergici din proencefalul bazal față de consecințele expunerii la LPZ.

Rezultatele acestor studii oferă informații aprofundate în ceea ce privește mecanismele prin care neuroinflamația poate afecta selectiv anumite sisteme neuronale implicate în progresia bolii Alzheimer.

Concluzii

Studiile recente trasează paralele importante între consecințele neurodegenerării induse de procesul neuroinflamator cerebral la șoarecii tineri și bătrâni, masculi și femele, și neurodegenerarea caracteristică pacienților cu BA. Aceste similități constau în distribuția neurodegenerării, tipurile de neuroni afectați, exprimarea anormală a anumitor proteine, natura tulburărilor cognitive și caracterul cronic al procesului neurodegenerativ¹². Rezultatele studiului de față sugerează că administrarea cronică de substanțe antiinflamatoare și a unui antagonist de receptor NMDA, cum este memantina, poate asigura o neuroprotecție semnificativă pentru creierul pacienților cu BA.

Aceste rezultate sugerează de asemenea că administrarea pe termen lung și în doză mică a unui astfel de regim terapeutic poate atenua semnificativ procesele ce conduc patologia asociată cu BA dacă terapia este inițiată la adulții predispuși genetic înainte ca aceste procese asociate cu vârsta să aibă șansa să se dezvolte.

Bibliografie

1. Akiyama H., Barger S., Barnum S., Bradt B., Bauer J., Cooper N.R., Eikelenboom P., Emmerling M., Fiebich B., Finch C.E., Frautschy S., Griffin W.S.T., Hampel H., Landreth G., McGeer P.L., Mrak R., MacKenzie I., O'Banion K., Pachter J., Pasinetti G., Plata-Salaman C., Rogers J., Rydel R., Shen Y., Streit W., Strohmeyer R., Tooyoma I., Van Muiswinkel F.L., Veerhuis R., Walker D., Webster S., Wegrzyniak B., Wenk G., Wyss-Coray, A., Inflammation in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2000; 2: 383-421.
2. Griffin W.S.T., Stanley L.C., Ling C., White L., MacLeod V., Perrot L.J., White C.L. III, Arora C., Brain interleukin-1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down Syndrome and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 7611-5.
3. Blasko I., Schmitt T., Steiner E., Trieb K., Brubeck-Loebenstien B., Tumor necrosis factor alpha augments amyloid beta protein (25-35) induced apoptosis in human cells. *Neurosci Lett* 1997; 238: 17-20.
4. Johnstone M., Gearing A.J., Miller K.M., A central role for astrocytes in the inflammatory response to beta-amyloid; chemokines, cytokines and reactive oxygen species are produced. *J Neuroimmunol* 1999; 93: 182-193.
5. Cagnin A., Brooks D.J., Kennedy A.M., Gunn R.N., Myers R., Turkheimer F.E., In-vivo measurement of activated microglia in dementia. *Lancet* 2001; 35: 461-7.
6. McGeer E.G., McGeer P.L., Inflammation of the brain in Alzheimer's disease: implications for therapy. *J Leukocyte Biol* 1999; 65: 409-15.
7. Guenette S.Y., Tanzi R.E., Progress toward valid transgenic mouse models for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1999; 20: 201-11.
8. Holcombe L.A., Gordon M.N., Jantzen P., Hsiao K., Duff K., Morgan D., Behavioral changes in transgenic mice expressing both amyloid precursor protein and presenilin-1 mutations: lack of association with amyloid deposits. *Behav Genet* 1999; 29: 177-85.
9. Hauss-Wegrzyniak B., Dobrzanski P., Stoehr J.D., Wenk G.L., Chronic neuroinflammation in rats reproduces components of the neurobiology of Alzheimer's disease. *Brain Res* 1998; 780: 294-303.
10. Hauss-Wegrzyniak B., Galons J.P., Wenk G.L., Quantitative volumetric analysis of brain magnetic resonance imaging from rat with chronic neuroinflammation and correlation with histology. *Exp Neurol* 2000; 165: 347-354.
11. Hauss-Wegrzyniak B., Lynch M.A., Vraniak P.D., Wenk G.L., Chronic brain inflammation results in cell loss in the entorhinal cortex and impaired LTP in perforant path-granule cell synapses. *Exp Neurol* 2002; 176: 336-341.
12. Wenk G.L., Hauss-Wegrzyniak B., Willard L.B., Pathological and biochemical studies of chronic neuroinflammation may lead to therapies for Alzheimer's Disease. In: Patterson P., Kordon C. and Christen Y., eds., *Research and Perspectives in Neurosciences: Neuro-*

- Immune Neurodegenerative and Psychiatric Disorders and Neural Injury*, Springer-Verlag, 2000: 73-7.
13. Wenk G.L., Willard L.B., The neural mechanisms underlying cholinergic cell death within the basal forebrain. *Int J Dev Neurosci* 1999; 16: 729-35.
 14. Friedland R.P., Jagust W.J., Huesman R.H., Koss E., Knittel B., Mathis C.A., Ober B.A., Mazoyer B.M., Budinger, T.F., Regional cerebral glucose transport and utilization in Alzheimer's disease. *Neurol* 1989;39:1427-34.
 15. Reiman E.M., Caselli R.J., Yun L.S., Chen K., Bandy D., Minoshima S., Thibodeau S.N., Osborne D., Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the e4 allele for apolipoprotein E. *New Engl J Med* 1996; 334: 752-8.
 16. Hauss-Wegrzyniak B., Willard L.B., Pepeu G., Del Soldato P., Wenk G.L., Peripheral administration of novel anti-inflammatories can attenuate the effects of chronic inflammation within the CNS. *Brain Res* 1999; 815: 36-43.
 17. Hauss-Wegrzyniak B., Vraniak P., Wenk G.L., LPS-induced neuroinflammatory effects do not recover with time. *NeuroRep* 2000; 11: 1759-63.
 18. Heyser C.J., Masliah E., Samimi A., Campbell I.L., Gold L.H., Progressive decline in avoidance learning paralleled by inflammatory neurodegeneration in transgenic mice overexpressing interleukin 6 in the brain. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 1500-5.
 19. De Leon M.J., George A.E., Golomb J., Tarshish C., Convit A., Kluger A., De Santi S., McRae T., Ferris S.H., Reisberg B., Ince C., Rusinek H., Bobinski M., Quinn B., Miller D.C., Wisniewski, H.M., Frequency of hippocampus atrophy in normal elderly and Alzheimer's disease patients. *Neurobiol Aging* 1997; 18: 1-11.
 20. Juottonen K., Laakso M.P., Insausti R., Pitkanen A., Partanen K., Soininen H., Volumes of the entorhinal and perirhinal cortices in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1998; 19: 15-22.
 21. Santini G., Sciuilli M.G., Padovano R., di Giamberardino M., Rotondo M.T., Del Soldato P., Patrignani P., Effects of flurbiprofen and flurbinitroxybutylester on prostaglandin endoperoxidase synthases. *Eur J Pharmacol* 1996; 316: 65-72.
 22. Wallace J.L., Reuter B., Cicala C., McKnight W., Grisham M.B., Cirino G., Novel nonsteroidal anti-inflammatory drug derivatives with markedly reduced ulcerogenic properties in the rat. *Gastroenterol* 1994; 107: 173-179.
 23. Hauss-Wegrzyniak B., Vraniak P., Wenk G.L., The effects of a novel NSAID upon chronic neuroinflammation are age dependent. *Neurobiol Aging* 1999; 20: 305-13.
 24. Ogura K., Ogawa M., Yoshida M., Effects of ageing on microglia in the normal rat brain: immunohistochemical observations. *NeuroRep* 1998; 5: 1224-6.
 25. Manly J.J., Merchant C.A., Jacobs D.M., Small S.A., Bell K., Ferin M., Mayeux R., Endogenous estrogen levels and Alzheimer's disease among postmenopausal women. *Neurol* 2000; 54: 833-837.
 26. Yaffe K., Sawaya G., Lieberburg I., Grady D., Estrogen therapy in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 279: 688-95.
 27. Kawas C., Resnick S., Morrison A., Brookmeyer R., Corrada M., Zonderman A., Bacal C., Lingle D.D., Metter E., A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurol* 1997; 48: 1517-21.
 28. Marriott L.K., Hauss-Wegrzyniak B., Benton R.S., Vraniak P.D., Wenk G.L., Long-term estrogen therapy worsens the behavioral and neuropathological consequences of chronic brain inflammation. *Behav Neurosci* 2002; 116: 902-11.
 29. Mulnard R.A., Cotman C.W., Kawas C., van Dyck C.H., Sano M., Doody R., Koss E., Pfeiffer E., Jin S., Gamst A., Grundman M., Thomas R., Thal L.J., Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer Disease. *JAMA* 2000; 283: 1007-15.
 30. Willard L.B., Hauss-Wegrzyniak B., Wenk G.L., The pathological and biochemical consequences of acute and chronic neuroinflammation within the basal forebrain of rats. *Neurosci* 1999; 88: 193-200.
 31. Willard L. B., Hauss-Wegrzyniak B., Danysz W., Wenk G.L., The cytotoxicity of chronic neuroinflammation upon basal forebrain cholinergic neurons of rats can be attenuated by glutamatergic antagonism or cyclooxygenase-2 inhibition. *Exp Brain Res* 2000;134: 58-65.
 32. Venters H.D., Dantzer R., Kelley K.W., A new concept in neurodegeneration: TNF? is a silencer of survival signals. *TINS* 2000; 23: 175-180.
 33. Chao C., Hu S., Tumor necrosis factor alpha potentiates glutamate neurotoxicity in human fetal brain cell cultures. *Dev Neurosci* 1994; 16: 172-9.
 34. Chao C.C., Hu S., Ehrlich L., Peterson P.K., Interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha synergistically mediate neurotoxicity: Involvement of nitric oxide and N-methyl-D-aspartate receptors. *Brain Beh Immun* 1995; 9: 355-65.
 35. Kim W.K., Ko K.H., Potentiation of N-methyl-D-aspartate-mediated neurotoxicity by immunostimulated murine microglia. *J Neurosci Res* 1998; 54: 17-26.
 36. Whitehouse P.J., Price D.L., Clark A.W., Coyle J.T., DeLong M.R., Alzheimer Disease: Evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Annals Neurol* 1981; 10: 122-6.
 37. Muir J.L., Acetylcholine, aging, and Alzheimer's disease. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 56: 687-696.
 38. Foley P., Bradford H.F., Dochart M., Fillet H., Luine V.N., McEwen B., Buch G., Winblad B., Hardy J., Evidence for the presence of antibodies to cholinergic neurons in the serum of patients with Alzheimer disease. *J Neurol* 1988; 235: 466-71.
 39. Rasmusson D.X., Brandt J., Martin D.B., Folstein M.F., Head injury as a risk factor in Alzheimer's disease. *Brain Inj* 1995; 9: 213-219.
 40. Griffin D.E., Wesselingh S.L., McArthur J.C., Elevated central nervous system prostaglandins in human immunodeficiency virus-associated dementia. *Ann Neurol* 1994; 35: 592-7.
 41. Murdoch I., Perry E.K., Court J.A., Graham D.I., Dewar, D., Cortical cholinergic dysfunction after head injury. *J Neurotr* 1998; 15: 295-305.
 42. McMillian M., Kong L.-Y., Sawin S.M., Wilson B., Das K., Hudson P., Hong J.-S., Bing G., Selective killing of cholinergic neurons by microglial activation in basal forebrain mixed neuronal/glial cultures. *Biochem Biophys Res Comm* 1995; 215: 572-7.
 43. Wenk G.L., McGann-Gramling K., Hauss-Wegrzyniak B. The presence of the APPSWE mutation in mice does not increase the vulnerability of cholinergic basal forebrain neurons to neuroinflammation. *Neurosci*, in press.



MINTEȘTE-ȚI!
Aricept[®]
donepezil clorhidrat

O DATĂ PE ZI

Tratamentul de primă intenție
pentru eficiență în peste 90% dintre demențe,
de la **boala Alzheimer**
la **demența vasculară.**

ARICEPT

Comprimate filmate conținând 5 mg sau 10 mg clorhidrat de donepezil și ingrediente inactive: manihedrat de lactoză, amidon de porumb, oxidul de microcristalin, hipromeloză și stearat de magneniu, talc, polidimetilsiloxan, hidropropilmetilceluloză, dioxid de titan, oxid galben de fier (comprimate de 10 mg). **Indicații:** tratamentul simptomatic al bolii Alzheimer, forma ușoară sau moderată. **Doze și mod de administrare:** 5 mg/zi, seara, înainte de culcare. După o lună, doza poate fi crescută la 10 mg/zi, pe două unități zilnice (maximă recomandată). Pentru pacienți cu insuficiență renală sau hepatică ușoară sau moderată se folosește aceeași schemă de doză. ARICEPT[®] nu este recomandat la copii. **Contraindicații:** Hipersensibilitate la clorhidratul de donepezil sau la excipienți. **Atenționări și precauții speciale:** Tratamentul se face sub supraveghere medicală de specialitate, cu reevaluare periodică a beneficiilor. În timpul anestezicilor, există posibilitatea apariției relaxării musculare de tip succinilolinic. Posibile efecte vagotonice pe alura ventriculară (de exemplu, bradicardie). Pacienți cu risc de ulcer trebuie monitorizați clinic. Căminimelatoide pot produce telenje uterine, turturii, exacerbare a simptomelor extrapiramidale. Trebuie evitată administrarea concomitentă cu alti inhibitori de acetilcolinesterază, agonisti sau antagoniști ai sistemului colinergic. **Interacțiuni:** Dinamrin nu se cunoaște semnificația clinică a interacțiunilor in vitro cu ketorolacul, chinidina, litronazolul, entrompina, fusaridina, ritampirina, fenitoina, carbamazepina, alcoolul, medicamentele anticolinergice, succinilolină, alți blocanți neuromusculari sau agonisti colinergici, sau beta-blocanți, administrarea acestora concomitent cu donepezilul trebuie evitată. **Sarcină și alăptare:** Nu se administrează în cursul sarcinii și alăptării. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje:** Donepezilul poate induce oboseală, amețeli și crampe musculare, mai ales la începutul terapiei sau în cazul creșterii dozei. **Reacții adverse:** diaree, crampe musculare, oboseală, greață, vărsături, insomnie, cefalee, durată rinii, tuse, tulburări abdominale, amețeli, sincope, bradicardie și rare cazuri de bloc sinoatrial, aritriaventricular, convulsii, tulburări psihice, inclusiv halucinații, agitație și comportament agresiv, creșteri minore ale concentrației serice de creatinină musculară; rar, disfuncție hepatică, inclusiv hepatită, anorexie, ulcer gastro-duodenal, hemoragie gastro-intestinală, simptome extrapiramidale. **Supradoză:** Poate fi cron colinergic, sistem marcat a tonusului muscular. Se utilizează măsurile generale de suscităm și atropina ca antidot.

Acest medicament se administrează pe bază de prescripție medicală. Pentru informații detaliate de prescriere, consultați rețeta/afecțiunile caracteristice produsului.



Pfizer Inc[®] Corporation

Reprezentanța pentru România

Sphera Independent S.A. Suceava, 110000, Bulevardul Republicii
TEL: 1-40-21-212 72 20, FAX: 1-40-21-212 72 20

Prevalența comorbidităților la pacienții cu deficit cognitiv lejer (MCI)

Un studiu românesc descriptiv

Dr. Luiza Spiru¹, Dr. Florina Cristescu², Dr. Raluca Dudău², Dr. Paul Pătrașcu³

¹Vicepreședinte executiv al "Ana Aslan" International Academy of Aging, Coordonator Unitate Alzheimer, Departamentul de Geriatrie și Gerontopsihiatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București, ²Departamentul de Geriatrie "Ana Aslan", ³Spitalul Universitar de Urgență București.

Rezumat

MCI este un factor de risc pentru boala Alzheimer (BA); în acest sens, se poate aștepta ca o intervenție medicală la pacienții cu MCI să contribuie la întârzierea debutului BA. Este important de înțeles că un diagnostic de MCI nu înseamnă neapărat că subiectul respectiv va dezvolta BA. Mai degrabă, indivizii cu MCI netratați au un risc crescut de a dezvolta BA, cu o rată de 12-15% pe an, față de numai 1% în cazul persoanelor sănătoase cu vârste peste 65 de ani. Detectarea precoce a deficitului cognitiv lejer este importantă fiindcă există condiții medicale reversibile sub terapie adecvată, precum deficiențele vitaminice, depresia și hipotiroidismul. Cei cu demență degenerativă, vasculară și mixtă pot beneficia de asemenea de tratament farmacologic, cum ar fi inhibitorii de colinesterază. Acest studiu este realizat pe 448 de pacienți internați între 1 iulie 2002 și 31 iunie 2003, dintre care 55 au fost diagnosticați cu MCI (după Petersen și colab., 1999, 2001). Obiectivele au fost precizarea prevalenței diferiților factori de risc și comorbidităților la toți pacienții noi cu MCI internați în perioada respectivă și precizarea validității modelului internațional de distribuție a comorbidităților și factorilor de risc pentru MCI în România. Au existat criterii de includere și excludere pentru acești pacienți. S-au realizat grafice relevând distribuția pacienților după sex și vârstă, după educație, după locul de rezidență, prevalența alcoolismului, a infarctului miocardic, a depresiei, relația dintre prevalența depresiei și pierderea memoriei, prevalența osteoporozei. Studiul se preconizează să fie extins la un grup mai mare de pacienți.

Cuvinte cheie: MCI, alcoolism, infarct miocardic, depresie, osteoporoză

Introducere

În Europa, aproximativ 3,5 milioane de oameni suferă de demență și în jur de 850 000 vor dezvolta demență în decurs de un an. Cea mai frecventă cauză de demență – 60% – este reprezentată de boala Alzheimer (BA).

Cercetările privind tranziția între îmbătrânirea normală și BA se acumulează rapid. Înainte ca la pacienții cu BA să se instaleze demența, există o perioadă îndelungată de timp în care aceștia cunosc un deficit cognitiv lejer (*mild cognitive*

impairment, MCI). MCI este de fapt un stadiu intermediar al deficitului cognitiv, care depășește starea mentală caracteristică senescentei normale, însă este insuficient de sever pentru a fi catalogat drept demența din BA.

În acest studiu vrem să determinăm prevalența comorbidităților la pacienții cu MCI internați în Departamentul de Geriatrie și Gerontologie al Universității de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București.

Îmbătrânirea este însoțită de modificări ale sistemului nervos cen-

tral, acestea reprezentând cea mai izbitoare modificare a procesului de îmbătrânire. Cu înaintarea în vârstă, creierul pierde țesut neuronal într-o manieră progresivă. Acest proces este ireversibil și în mod evident însoțit de un declin intelectual. La mulți pacienți vârstnici, acestea sunt modificări măsurabile care apar odată cu îmbătrânirea, inclusiv întârzierea perioadei de răspuns neuromuscular, declinul intelectual (care este mai evident la persoanele care au avut un nivel de inteligență mai scăzut decât la cei cu nivele mai înalte), scăderea capacității de a

învăța și pierderea memoriei, în special pentru materiale complexe, declinul capacității perceptive și al percepției vizuale și auditive. Cu cât determinăm mai precoce aceste modificări legate de capacitatea funcțională a sistemului nervos central, cu atât ne adaptăm mai bine procedurilor terapeutice de întârziere a îmbătrânirii progresive a creierului. Iată de ce este foarte important să facem un diagnostic precoce al scăderii capacității funcționale a sistemului nervos central.

Deficitul cognitive lejer (mild cognitive impairment, MCI)

Definiția MCI este una "de lucru", care se completează din mers. Criteriile pentru îndeplinirea diagnosticului de MCI sunt următoarele:

1. acuze subiective referitoare la memorie, de preferat coroborate cu mărturia unui aparținător;
2. funcții mnezice anormale;
3. cel mai important, capacitate cognitivă generală normală;
4. activități cotidiene normale (în mare);
5. absența demenței

Deficitul cognitiv lejer se referă la starea clinică, definită prin:

- tulburări de memorie menționate de către pacient, familie sau medic;
- ADL normale;
- Funcție cognitivă globală normală;
- Afectarea obiectivabilă a memoriei sau afectarea altor zone ale funcției cognitive;
- Scorul CDR este 0,5;
- Un scor MMSE > 24;
- Vârsta între 60 și 89 de ani. (Petersen și colab., 1999, 2001)

Evoluția bolii Alzheimer

Între 40-65 de ani vorbim de predevența AD asimptomatică, între 65-70 de ani despre predemența AD simptomatică și între 70-80 de ani despre AD probabilă/ posibilă.

Tablelul 1. Scala bolii Alzheimer preclinică (Preclinical Alzheimer Scale, PAS).

Parametru	-1	0	1	2
Vârsta	<60	60-64	65-74	>75
MMSE	-	28-30	26-27	<26
Deficit funcțional				
-GDS	-	1	2	3
-CDR	-	0	-	0,5
-CDR SOB	-	0	0,5-1	>1,5
Teste cognitive	Memorie <50%	altele	Modificări la 1 test	Modificări la 2 teste
Atrofia lobului temporal medial				
Cantitativă	-	>66%	33-66%	<33%
Calitativă	-	0	1	2
Genotip APOE	-	altul	1 alelă APOE-ε4	2 alele APOE-ε4

După corecția pentru vârstă Visser și colab., 2002.

Obiective

- Evaluarea prevalenței diferiților factori de risc și comorbidități la toți pacienții noi cu deficit cognitiv lejer admiși în unitatea de memorie.
- Afirmarea validității modelului internațional pentru distribuția comorbidităților și factorilor de risc pentru MCI în România.

Metodă

Design-ul studiului

Pacienții au fost selectați din rândul celor incluși în cazuistica Departamentului de Geriatrie și Gerontopsihiatrie al Universității de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București. Acesta este primul studiu făcut în România pe pacienți cu deficit cognitiv lejer (MCI) folosind criterii diagnostice și metode de urmărire internațional recunoscute. Universitatea "Carol Davila" este singurul partener Est-European din cadrul proiectului DESCRIPA, parte a Consorțiului European pentru Boala Alzheimer (EADC).

Selectarea subiecților

- **Criterii de includere**
Toți pacienții noi la care s-a făcut evaluarea pentru deficitul cognitiv, care sunt mai în vârstă de 50 de ani și care nu sunt demenți.

Criterii de excludere

Pacienții care îndeplinesc criteriile DSM-IV pentru demență; Afecțiuni medicale sau psihiatrice care induc deficitul cognitiv.

Date adunate în timpul vizitei clinice

- Demografice:
 - vârstă, sex, educație, inițialele numelui;
 - prezența informantului.
- Date privind simptomele cognitive:
 - anul debutului, evoluție, acuze principale, istoric familial.
- Date privind acuzele non-cognitive.
- Date privind istoricul medical: cardiovascular, endocrin, psihiatric.

Criterii de evaluare a subiecților

- Teste cognitive rapide:
 - MMSE
 - Testul orologiului
- Scale clinice de evaluare
 - CDR, CIRS
- Evaluare neuropsihologică
 - Memorie: Rey AVLT
 - Limbaj: fluența verbală
 - Funcții executive: TMT B
 - Atenție: TMT A
 - Raționalizare abstractă/IQ: Raven/ Token
 - Vizuoconstrucție: Babcock/ Test orologiu: Scorul Raw, scorul Z, scorul de domeniu.

Pacienții recrutați în studiu: pacienți internați în spital între 1 iulie 2002- 31 iunie 2003, în total 448 pacienți, dintre care 55 au fost pacienți cu MCI incluși în studiu.

Analiza datelor

Metodele statistice folosite au fost:

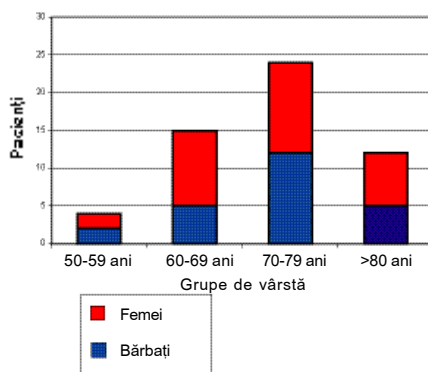
- Testul two tailsX2 pentru tabelele de contingență 2X2 și 2Xk
- Testul F pentru egalitatea a două variante
- Două tipuri de test t pentru mostre independente cu variante inegale (pentru variabile normal distribuite)
- Testul două mostre pentru proporții binomiale..

O valoare a "p"-ului mai mică de 0,05 a fost considerată semnificativă.

În tabelul 2 este pusă în evidență relația dintre depresie și tulburările de memorie; se observă că depresia a fost prezentă la 26,67% dintre cei cu pierdere de memorie și la 56% dintre indivizii fără pierdere de memorie. Influența scorului MMSE asupra deciziei medicului de a trata depresia a fost analizată, dar nu au fost găsite corelații sau diferențe statistice semnificative (tabelul 3).

În ceea ce privește repartitia factorilor de risc pentru MCI, în funcție de sex și vârstă, conform statisticilor internaționale, în România, femeile sunt mai afectate față de bărbați pe segmentele de vârstă 60-69 ani, 70-79 ani și peste 80 de ani (figura 1).

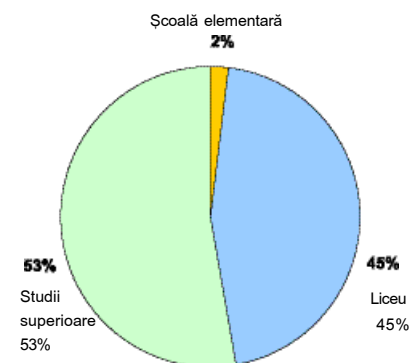
Figura 1. Distribuția pacienților în funcție de sex și de vârstă.



În studiul MCI în România, pacienții cu factori de risc care au studii superioare reprezintă o proporție de 53% și cei cu studii medii 45%, iar proveniența lor este majoritară din mediul urban (figurile 2 și 3).

Dacă ne referim la factorii de risc pentru deficitul cognitiv lejer în România, alcoolismul afectează

Figura 2. Distribuția pacienților după nivelul de educație.



38% dintre bărbați și 6% dintre femeile (figura 4).

România este o țară în care rata de deces prin boli cardiovasculare este de 16%, iar prevalența infarctului de miocard la pacienții din studiu este de 20,83% la bărbați și de 3,23% la femeile (figura 5).

Depresia este un factor major de risc pentru deficitul cognitiv lejer. Studiul românesc indică o prevalență a depresiei la bărbați de 54,55 % față de 45,45% la femeile din aceeași grupă de vârstă (figura 6).

Figura 3. Distribuția pacienților după mediul de proveniență.

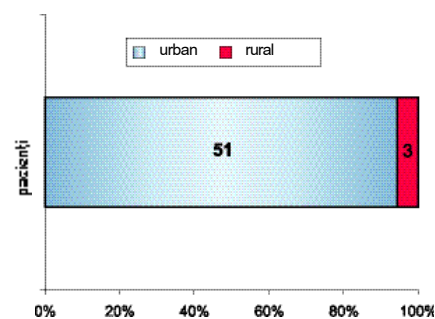
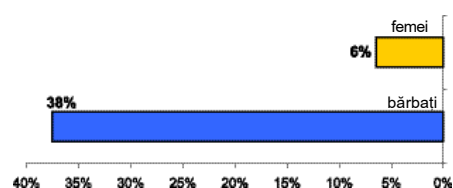


Figura 4. Prevalența alcoolismului în lotul studiat.



Tabelul 2. Relația între depresie și pierderea memoriei.

	Pacienți cu pierdere de memorie	Pacienți fără pierdere de memorie
Prevalența depresiei	26,67%	56%

Tabelul 3. Influența scorului MMSE asupra deciziei medicului de a trata depresia.

	Pacienți depresivi tratați	Pacienți depresivi netratați
Scor MMSE mediu	25	24,37

Figura 5. Prevalența infarctului miocardic (IM).

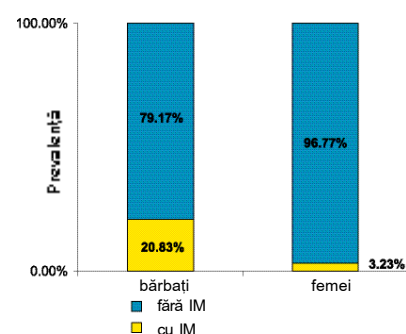


Figura 6. Prevalența depresiei

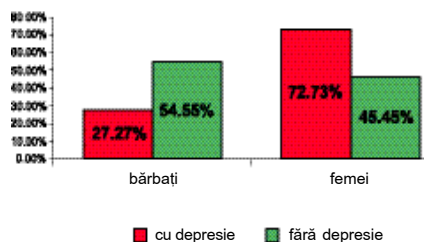
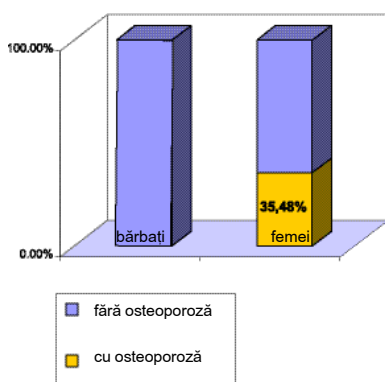


Figura 7. Prevalența osteoporozei.



În ceea ce privește osteoporoza, 3,23% dintre femeile incluse în studiu prezentau osteoporoză, această afecțiune nefiind însă întâlnită la bărbații studiați (figura 7).

Proiecte de viitor

Toți pacienții incluși în studiul nostru vor fi selectați pentru studiul DESCRIPA (Dezvoltarea Ghidurilor de Screening și a Criteriilor de Diagnostic pentru Predemența Alzheimer).

Subiecții vor fi monitorizați pe viitor în conformitate cu noile criterii și ghiduri pentru urmărire din studiul DESCRIPA.

Concluzii

Studiul face un screening activ al pacienților cu MCI internați în Departamentul de Geriatrie și Gerontologie al Universității de Medicină și Farmacie “Carol Davila” București.

Folosind criteriile internaționale de diagnostic, acest studiu promovează evaluarea și tratamentul corect al pacienților, și este primul studiu descriptiv din țările Est-Europene privind MCI. În cadrul grupului de studiu, a fost evaluată prevalența comorbidităților, precum bolile cardiovasculare, psihiatrice sau metabolice; în plus, a fost realizat un model de distribuție, adaptat pentru România.

Studiul a aratat că Departamentul de Geriatrie și Gerontologie din

cadru Universității de Medicină și Farmacie “Carol Davila” este capabil să inițieze și să abordeze un grup de studiu mai mare.

Bibliografie

- Petersen R.C, Doody R., Kurz A., Mohs R.C., Morris J.C., Rabins P.V., Ritchie K., Rossor M., Thal L., Winblad B. Current Concepts in Mild Cognitive Impairment, *Archives of Neurology* 2001; 58: 1985-1992.
- Petersen R.C, Stevens J.C., Ganguli M., Tangalos E.G., Cummings J.L., DeKosky S.T. Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review), *Neurology*, 2001.
- Petersen R.C., Mild Cognitive Impairment: Transition from Aging to Alzheimer's Disease In *Neurologic Clinics*, edited by K Iqbal. West Sussex, England, J Wiley & Sons, 2001.
- Petersen R.C. (Editor), *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease*, New York, Oxford University Press, 2003.
- Visser, P.J., *Predictors of Alzheimer type dementia in subjects with mild cognitive impairments*, Maastricht, 2000.
- Kivipelto M, Helkala E-L, Hänninen T, Laakso MP, Hallikainen M, Alhainen K, Soininen H, Tuomilehto J, Nissinen A., Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment. A population-based study; *Neurology*, 2001.
- Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, Evans DA, Beckett LA, Aggarwal NT, Barnes LL, Fox JH, Bach J., Natural history of mild cognitive impairment in older persons, *Neurology*, 2002.
- Palmer K., Jelic V., Winblad B., Mild Cognitive Impairment, *Acta Neurologica Scandinavica*, 2003.

Scorul activităților vieții cotidiene

(ADL - Activities of Daily Living)

Durata testului: 10 minute.

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

Indicații principale: aprecierea capacității de îndeplinire a activităților vieții cotidiene la persoanele cu dizabilități cronice.

Indexul ADL este de fapt o scală ce cuprinde 17 itemi, de fapt diverse activități specifice traiului zilnic. Pentru fiecare acțiune, pacientul primește 1, 2 sau 3 puncte, în funcție de performanța în realizarea cerinței. Există și o variantă prescurtată a scorului ADL, ce cuprinde numai 6 itemi, care se punctează cu 0 sau 1 puncte.

Scorul ADL

Cuprinde 17 activități, după cum urmează:

- Ridicarea de la podea cu așezarea pe scaun
- Mutarea de pe scaun în pat
- Mersul în interior
- Mersul afară
- Urcarea unor scări
- Coborârea unor scări
- Îmbrăcarea (unui palton, pardesiu etc)
- Spălarea (simulată)
- Spălarea în cada de baie (simulată)
- Folosirea closetului (simulată)
- Continența (controlul micțiunii și defecației)
- Îngrijirea personală (pieptănat sau bărbierit)
- Spălarea dinților (simulată)
- Pregătirea pentru prepararea unui ceai

- Prepararea unui ceai
- Folosirea robinetelor (obișnuite, de chiuvetă)
- Hrănirea (simulată).

Interpretare

Fiecare acțiune se va puncta după cum urmează:

- 1 punct, dacă subiectul a îndeplinit cerința fără ajutor (se permite doar ajutorul fizic).
- 2 puncte, dacă pacientul a îndeplinit doar parțial cerința fără ajutor; pacientul are nevoie de un oarecare ajutor fizic sau verbal.
- 3 puncte, în cazul incapacității complete de a executa acțiunea, chiar cu ajutor, sau refuzul de a efectua sarcina chiar dacă individul este capabil de aceasta.

Scorul minim, de 17 puncte, indică absența vreunui handicap aparent.

Dacă pacientul este total incapabil de orice activitate chiar cu ajutor, atunci acesta va totaliza 51 de puncte.

Scorul ADL – varianta prescurtată

- Cuprinde 6 activități:
- Igiena corporală
 - Îmbrăcare
 - Mersul la toaletă

- Locomoția
- Continența
- Odihnă/Repaus.

Scorul se calculează acordând 1 punct pentru cerințele îndeplinite și 0 puncte pentru cele neîndeplinite. Un total de 6 puncte indică absența handicapului iar un scor ADL prescurtat de 0 puncte traduce incapacitatea absolută a individului de a efectua orice tip de activitate, chiar cu ajutor.

Bibliografie

1. Luiza Spiru, Bruno Vellas, Pierre Jean Ousset - *Caiet de observație pentru pacienții cu demență tip Alzheimer*, Ediția I, Editura Universitară "Carol Davila", București, 2000.
2. Luiza Spiru, Bruno Vellas, Pierre Jean Ousset - *Caiet de observație pentru pacienții cu demență tip Alzheimer*, Ediția 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 Romoșan — *Geriatric*, Vol. I, Editura Solness, Timișoara, 2002
5. Luiza Spiru, Ioan Romoșan — *Geriatric*, Vol. II, Editura Solness, Timișoara, 2002
6. Sheikh K, Smith DS, Meade TW, Goldenberg E, Brennan PJ, Kinsella G - Repeatability and validity of a modified Activities of Daily Living (ADL) Index in studies of chronic disability. *International Rehabilitation Medicine*, 1979;1:51-8.



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” *Internațional 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” *Internațional 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” *Internațional 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
Athanase Dakas
Președinte onorific (decedat): Prof. Dr. Ana Aslan
Secretar: Gunilla Johansson



Sarcinile și prioritățile noastre

Scopul „Ana Aslan” *International Academy of Aging*, o academie științifică și culturală organizată de către „*Fundația Ana Aslan Internațională*”, 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).

Tumoră de fosă cerebrală posterioară asociată cu alte leziuni intracraniene

Dr. Paul Pătrașcu

Departamentul de Neurochirurgie, Spitalul Universitar de Urgență București.

Prezentare de caz

Pacienta, în vârstă de 66 de ani, diagnosticată cu nevrită optică în urmă cu 17 ani și care relatează tulburări de mers și episoade de diplopie în ultimii 15 ani, manifestări care au răspuns aproape complet la tratamentul conservator administrat, se internează în clinica noastră pentru asimetrie facială și hemianopsie stângă, relativ brusc instalate, cu 3 săptămâni înainte de prezentarea la medic.

Rezonanța magnetică (RMN) cerebrală cu substanță de contrast a evidențiat:

- o tumoră de fosă cerebrală posterioară, de 2/3 cm, situată subtentorial, cu intensificarea contrastului până în vecinătatea sinusului transvers, cu aspect de meningiom.

- altă tumoră, de dimensiuni mai mici, de ordinul milimetrilor, cu intensificare semnificativă a contrastului, dispusă "în oglindă" față de precedentă, supratentorial, probabil tot un meningiom.

- multiple leziuni, vascular-degenerative, situate periventricular, cu semnal intens în T2.

- 2 leziuni subcutanate de aspect tumoral, dispuse la nivelul convexității craniene, cu intensificare

marginală a contrastului.

- o leziune cu semnal intens în T1 și T2 și semnal marginal de intensitate redusă fără intensificare a contrastului, sugerând o hemoragie intraparenchimatousă la nivelul lobului occipital drept, în contact cu cornul occipital al ventriculului lateral, fără un edem semnificativ perilezional.

Deci, pacienta prezenta 4 tipuri de leziuni: două tumori benigne (posibil meningioame), situate supra- și infratentorial, o leziune la nivel occipital drept – hematom, multiple leziuni subcutanate de aspect tumoral și mai multe leziuni vascular-degenerative dispuse periventricular.

Examenul clinic general și cel neurologic au indicat o stare generală bună, fără disfuncții locomotorii sau senzitive, cu excepția asimetriei faciale stângi și hemianopsiei homonime stângi, simptome determinate cu siguranță de hematoma intraparenchimatous dispus la nivelul lobului occipital drept.

În situația acestor pacienți cu tumori

benigne asimptomatice, mai ales dacă sunt asociate cu alte leziuni intracerebrale, atitudinea terapeutică recomandată este cea conservatoare pentru leziunile asociate, iar pentru formațiunile tumorale, supravegherea periodică, clinică și neuroimagistică, la fiecare 3-6 luni.

Pe termen lung, în cazul în care se constată stabilizarea leziunii tumorale din punct de vedere al dimensiunilor, intervenția chirurgicală nu este necesară. Din contră, dacă tumora crește în dimensiuni și devine simptomatică, se recomandă rezolvarea chirurgicală.

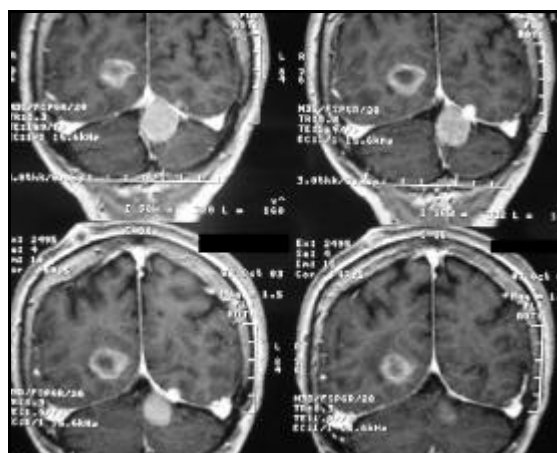


Figura 1. Paramagnetic enhancing coronal T1w FSE

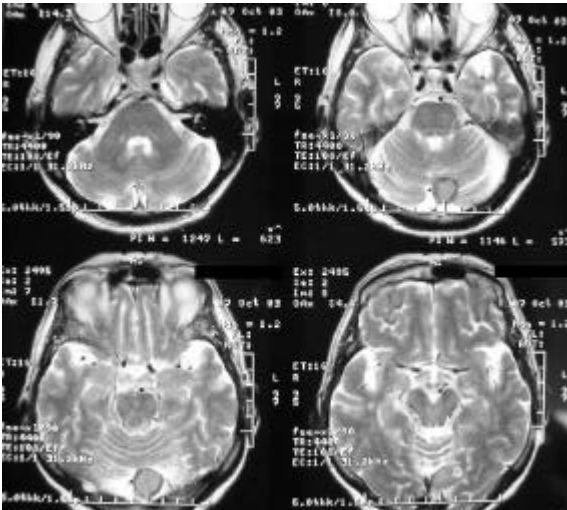


Figura 2. Axial T2w FSE

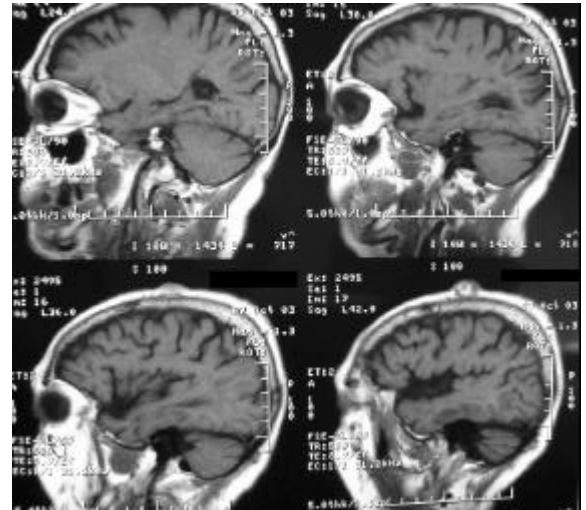


Figura 3. Sagital T1w FSE

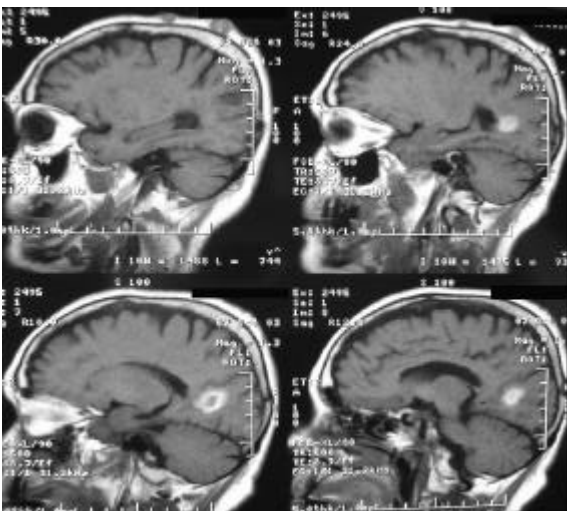


Figura 4. Sagital T1w FSE

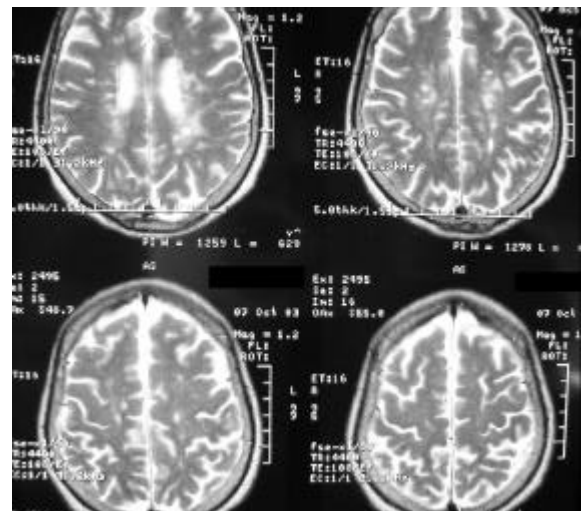


Figura 5. Axial T2w FSE

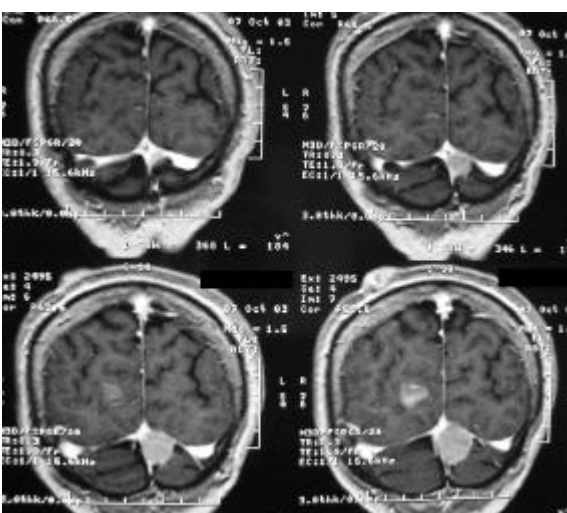


Figura 6. Paramagnetic enhancing coronal T1w FSE

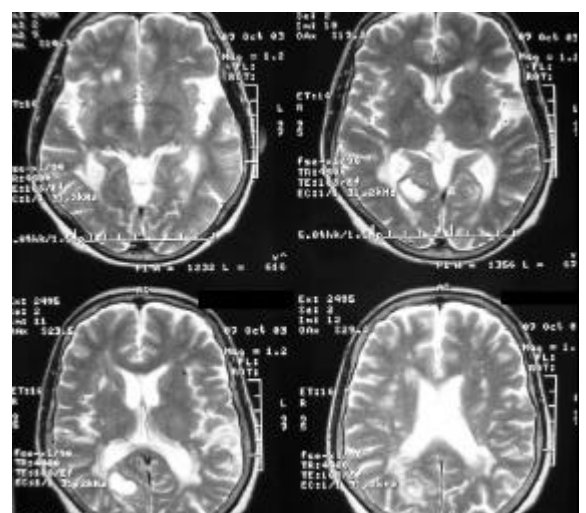


Figura 7. Axial T2w FSE

Profile de expresie genică în hipocamp la șoarecii bătrâni cu și fără tulburări de memorie

Jonathan Brouillette¹, James O'Donnell¹, Oscar Díaz-Ruiz², Roger Godbout², Rémi Quirion^{1#}

¹Centrul de cercetare al spitalului Douglas, Departamentul de Neurologie și Neurochirurgie, 6875 LaSalle boulevard, Montreal, Quebec, Canada, H4H 1R3.

²Centrul de biomedicină, Spitalul Sacre-Coeur, Departamentul de psihiatrie, 5400 Boul. Gouin ouest, Montreal, Quebec, Canada, H4J 1C5.

Rezumat

Diferențele individuale sunt o caracteristică bine cunoscută a deficitelor cognitive survenite odată cu îmbătrânirea creierului, atât la oameni cât și la animale. Cu toate acestea, mecanismele moleculare și celulare implicate nu sunt complet elucidate încă. Șoarecii Long-Evans bătrâni prezintă diferențe individuale marcate ale capacității de învățare și constituie deci un model unic pentru cercetarea modificărilor globale ale expresiei genice folosind tehnica cDNA microarray. În acest studiu, șoarecii în vârstă de 24-25 de luni au fost considerați ca animale bătrâne cu tulburări de memorie (BT), cu tulburări de memorie moderate (BTM) și fără tulburări de memorie (BF), în comparație cu performanța șoarecilor tineri la testul pentru memoria spațială Morris water maze (labirintul cu apă Morris), o sarcină ce implică învățarea hipocamp-dependentă. Nivelul de expresie genică în hipocamp la cele trei grupuri de șoareci bătrâni a fost determinat folosind tehnica cDNA microarray.

Au fost observate diferențe importante între profilele de expresie genică în hipocamp pentru subgrupurile BT, BTM și BF. De exemplu, nivelele de expresie pentru acetilcolinesterază, sintaxină A și carboxipeptidază E au fost mult crescute la subgrupul BT față de BF, situația fiind inversată pentru receptorul NMDA 2B, precursorul neurexinei II beta-A și proteina asemănătoare tirozin fosfatazei. Diferențe între subgrupurile BT și BTM au fost vizibile în special pentru apolipoproteina D, precursorul polipeptidului inhibitor gastric și subunitatea beta 2 a proteinei receptoare a acetilcolinei (toate trei fiind crescute), în timp ce o scădere a expresiei genice la grupul BT față de BTM s-a înregistrat pentru hexokinaza cerebrală și precursorul neurexinei II beta-A. Deși este încă prea devreme pentru a afirma că diferențele observate între nivelele de expresie genică sunt legate direct de afectarea capacității de învățare, rezultatele noastre pot sugera noi direcții de cercetare pentru o mai bună înțelegere a manifestărilor asociate cu afectarea cognitivă din senescență.

Cuvinte cheie: Îmbătrânire, Expresie genică, cDNA microarray, Morris water maze, Hipocamp, Memorie

Introducere

Odată cu înaintarea în vârstă, prevalența tulburărilor de învățare și de memorie crește. Deși declinul cognitiv nu însoțește invariabil senescența, riscul este mai mare pentru persoanele în vârstă. În mod similar, rozătoarele prezintă o heterogenitate marcată a capacităților mnezice și de învățare. Folosind tes-

tul Morris water maze (MWM) pentru evaluarea memoriei spațiale, șoarecii Long-Evans în vârstă de 24-25 luni pot fi sortați ca având tulburări de memorie (BT), cu tulburări moderate (BTM) și fără tulburări (BF) prin comparație cu animale tinere (4-6 luni)¹⁻⁴. Bazele acestei variabilități nu sunt cunoscute, dar este bine documentat faptul că per-

formanțele memoriei spațiale implicate în exercițiul cu platformă ascunsă MWM sunt dependente de hipocamp^{4,5} și pot fi alterate în paralel cu înaintarea în vârstă. În timp ce în orientarea spațială sunt implicate mai multe sisteme de neurotransmițători⁷⁻¹⁰, în cazul modificărilor mecanismelor intracelulare și transcripției genice ce apar cu înaintarea

#Adresa pentru corespondență: Dr. Rémi Quirion Douglas Hospital Research Centre 6875 LaSalle Boulevard Montréal, Québec H4H1R3 E-mail: quirem@douglas.mcgill.ca; Tel.: (514) 761-6131 (ext 2934); Fax: (514) 762-3034.

în vârstă, legate de abilitățile cognitive, rămân încă multe de clarificat. În studiul de față, a fost investigată, folosind tehnica cDNA microarray, expresia genică pentru un lot relativ omogen de șoareci în vârstă cu (BT, BTM) sau fără (BF) tulburări de învățare, folosind testul MWM^{11,12}. S-a descoperit că anumite familii de gene sunt afectate diferențial în cele 3 subgrupuri de șoareci bătrâni, ceea ce sugerează posibila lor implicare în păstrarea (BF) sau nu (BT, BTM) a capacității de învățare corespunzătoare vârstei.

Metodă

Animalele

Șoareci Long-Evans masculi (250 la număr) au fost procurați de la Charles River (St. Constant, Quebec) la vârsta de 12 luni și ținuti în vivariumul nostru până au ajuns la vârsta de 24-25 luni. Treizeci de șoareci tineri (vârsta de 6 luni) au fost procurați la vârsta de 3-4 luni și ținuti 2-3 luni înainte de testul comportamental. Animalele au fost repartizate câte două în fiecare cușcă (43x20x20 cm), cu un program lumină-întuneric de 12:12 ore și acces *ad libitum* la hrană (Purina Lab Chow) și apă. Îngrijirea și manipularea animalelor a respectat procedurile aprobate de *McGill University Animal Care Committee* și de *Canadian Council for Animal Care*.

Morris water maze

Memoria spațială a fost evaluată folosind proba MWM^{3,4,13-15}. Pe scurt, șoarecii trebuiau să descopere o platformă scufundată la 2,5 cm sub nivelul apei (menținută opacă prin adăugarea în apă de lapte praf degresat), într-un bazin cu diametrul de 1,4 m. Pentru a descoperii platforma, animalele puteau folosi doar indicii vizuo-spațiale îndepărtate disponibile în camerele de testare¹⁸. Șoarecii au beneficiat de 3 încercări de câte 90 de secunde pe zi, timp de 5 zile consecutiv. Animalele au fost de asemenea testate pentru deficite

motorii, vizuale și motivaționale în a șasea zi, prin înălțarea platformei la 2 cm peste nivelul apei (condiții cu indicii vizuale). Patru șoareci bătrâni nu au fost capabili să găsească platforma vizibilă în 60 de secunde și au fost excluși din studiu, în timp ce 23 de șoareci bătrâni au murit înaintea probelor MWM. Latența medie de evadare și distanța au fost înregistrate împreună cu traseul de înot folosind un sistem de urmărire video (HVS, Buckingham, UK). În timpul zilelor de antrenament 2-5, șoarecii bătrâni cu latențe de evadare medii mai mari de 2 sau mai mici de 0,5 deviații standard față de media grupului tânăr au fost considerați ca având tulburări de memorie (BT; n=55), respectiv fără tulburări de memorie (BF; n=59). Animalele cu latențe de evadare medii între aceste valori au intrat în grupul cu tulburare moderată (BTM; n=109). Semnificația statistică a fost evaluată folosind ANOVA și teste t independente, cu corecție Bonferroni.

Izolarea ARN, hibridizarea și imageria Atlas Arrays

În ziua 6, creierul șoarecilor a fost extras rapid prin decapitare, iar hipocampul a fost deșecat, introdus într-o soluție stabilizatoare pentru ARN (Ambion, Texas), și depozitat imediat la -80°C până la efectuarea ulterioară a testelor ARN. ARN-ul total a fost izolat din toate mostrele din fiecare grup de șoareci și tratat cu DNază-I, conform instrucțiunilor sistemului de marcare *Atlas Pure total RNA* de la BD Biosciences Clontech (Palo Alto, California). Calitatea, integritatea și cantitatea ARN-ului din hipocamp au fost măsurate prin spectrofotometrie UV de absorbție și electroforeza ARN ribozomal.

Mostrele (sondele) au fost generate prin revers transcripție, folosind ARN total și dATP marcat cu fosfor (*Perkin-Elmer Life Sciences*, Woodbridge, Ontario). Sondele au fost hibridizate pe matrici Clontech Atlas Rat 1.2, conform instrucțiunilor de utilizare ale *Atlas cDNA expresion arrays*

de la BD Biosciences Clontech. Datele de repartiție au fost obținute din trei experimente, folosind membrane noi de fiecare dată. După hibridizare la 68°C timp de 24h, membranele au fost expuse pe film Kodak Bio-Mas MS (VWR Canlab, Saint-Laurent-Montreal, Quebec) folosind un ecran de intensificare de înaltă energie Kodak (VWR Canlab), cel puțin trei expuneri pe membrană (între 24 h și 4 zile). Imaginile matricilor au fost capturate folosind un sistem MCID (Imaging Research, Saint-Catharines, Ontario).

Analiza datelor din matrici

Imaginile din fiecare matrice au fost inițial importate în programul AtlasImage (versiunea 2.01; Clontech) pentru măsurări densitometrice ale parametrilor specifici genelor și matricilor ținând cont de fundalul filmului. Pentru fiecare genă a fost calculat apoi un raport simplu folosind intensitățile normalizate și calculată media pentru raportul valorilor replicate din matrice. Au fost selectate doar genele care au prezentat schimbări importante în profilurile de expresie genică hipocampică. Genele care au înregistrat o modificare de 15% sau mai puțin în ceea ce privește expresia au fost înlăturate.

Rezultate

Animalele au fost caracterizate ca bătrâne cu tulburări de memorie (BT), bătrâne cu tulburări de memorie moderate (BTM) și bătrâne fără tulburări de memorie (BF) prin comparație cu performanța animalelor tinere (Y) în timpul antrenamentului din zilele 2-5 la testul MWM. Grupul BT a prezentat timpi de latență la evadare mai mari față de Y, BF și BTM (fig. 1A). Nu au fost diferențe semnificative în cazul latențelor medii de evadare între șoarecii tineri și cei în vârstă când platforma a fost vizibilă, sugerând absența deficitelor motorii, vizuale sau motivaționale importante (fig. 1B).

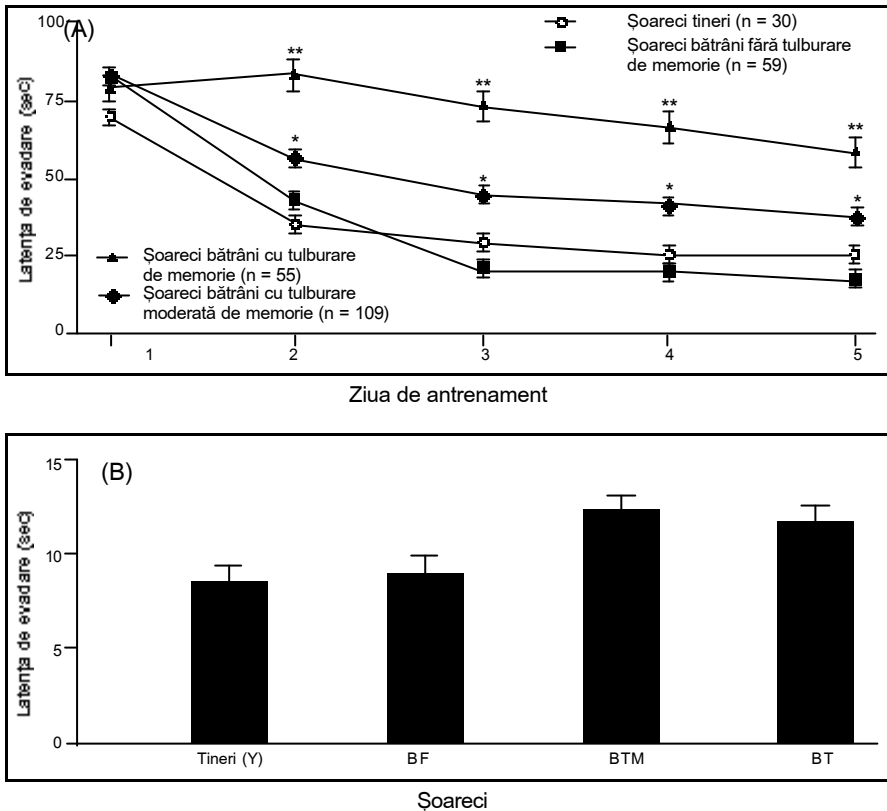


Figura 1. Performanța șoarecilor Long-Evans tineri (4 luni) și bătrâni (24-25 luni) la testul comportamental *Morris water maze*. (A) Șoarecii bătrâni cu tulburare de memorie (BT), cu tulburare moderată (BTM) și fără tulburare (BF) sunt definiți ca având latența de evadare medie în zilele de antrenament 2-5 diferită cu >2 DS (BT) sau <0,5 DS (BF) sau între 0,5 și 2 DS (BTM) față de media animalelor de control tinere (Y). * $p < 0,05$ și ** $p < 0,01$ față de animalele tinere, ANOVA și post-hoc t-test. (B) Latenta de evadare când platforma a fost vizibilă pentru 60 de sec. în timpul testului cu indicii nu a evidențiat diferențe semnificative între șoarecii BT, BTM, BF și Y, indicând lipsa deficitelor motivaționale sau vizuale evidente. Datele sunt prezentate ca media \pm S.E.M. numărului de animale indicat în (A).

Profilele expresiei genice în hipocamp ale celor trei grupuri de șoareci în vârstă au fost apoi comparate folosind tehnica *cDNA microarray* (Tabelul 1). Anumite gene sunt exprimate diferit între grupul BT și celelalte două prezente aici ca medii ale raportului simplu față de grupul BT. Gena cu cea mai mare amplificare este cea pentru acetilcolinesterază, care a fost de 36 de ori mai crescută la șoarecii BT față de BF (Tabelul 1). Printre cele mai supraexprimate gene între aceste două grupuri au fost sintaxina A, SNAP-25, GIP și carboxipeptidaza E. În contrast, exprimarea genelor NDKA, subunitatea beta1 a ATPazei sodiu/potasiu transportoare, hexokinaza cerebrală, subunitatea beta a

ATP sintetazei mitocondriale, subunitatea beta2 a proteinei receptorului nicotinic neuronal al acetilcolinei, receptorul NMDA 2B, precursorul neurexinei II beta-A, MIF, subunitatea beta-2 a transducinei și proteina asemănătoare tirozin fosfatazei a fost aparent reprimată la animalele BT comparativ cu cele BF.

Au fost observate de asemenea diferențe în expresia genică între subgrupurile BT și BTM (Tabelul 1). De exemplu, nivelele de exprimare a apolipoproteinei D (de 7 ori) și GIP (de 9 ori) sunt marcat crescute la animalele BT față de BTM, în timp ce cele mai importante scăderi sunt observate în cazul unor gene ca hexokinaza cerebrală și precursorul neurexinei II beta-A.

Discuții

Studiul de față confirmă diferențele individuale clare observate în cazul capacității de învățare a șoarecilor Long-Evans bătrâni împărțiți în trei subgrupuri caracterizate ca bătrâni cu tulburări de memorie (BT), cu tulburări moderate (BTM) și fără tulburări (BF). Mai mult, au fost observate multiple diferențe în profilurile de expresie genică în hipocamp (evidențiate utilizând *cDNA microarray*) între aceste trei grupuri de animale în vârstă.

După cum a mai fost raportat¹⁻⁴, la șoarecii Long-Evans bătrâni au fost observate diferențe individuale marcate la testul MWM. Diferențe similare au fost remarcate și la alte teste pentru capacitatea de învățare, cum ar fi versiuni ale MWM¹⁷⁻¹⁸ și diverse labirinturi uscate¹⁹⁻²². Deși au fost studiate numeroși neurotransmițători⁷⁻¹⁰, factori neurotrofici^{13,23-25} și mesageri intracelulari²⁶⁻²⁸ pentru a explica diferențele individuale ale capacității de învățare a șoarecilor bătrâni, rămân încă multe necunoscute referitoare la alterarea versus menținerea capacităților cognitive pe acest model.

Pentru a cerceta profilurile de expresie genică în hipocamp la șoarecii BT, BTM și BF, în acest studiu a fost folosită o strategie de analiză de tip *cDNA microarray*; se consideră că această structură a creierului este critică pentru achiziția și extragerea informației spațiale cât și pentru consolidarea memoriei și capacitatea de stocare²⁹.

Este interesant că gena cu exprimarea cea mai crescută în grupul BT față de BF a fost cea pentru acetilcolinesterază, principala enzimă care hidrolizează acetilcolina (ACh). Această descoperire este în acord cu numeroase dovezi ce atestă rolul esențial al ACh în menținerea funcțiilor cognitive normale^{10,15}. Mai mult, inhibitorii de acetilcolinesterază sunt încă singurele medicamente aprobate și folosite pe scară largă în tratamentul bolii Alzheimer. O altă genă cu creștere substanțială a fost cea a

Tabelul 1. Modalități de expresie genică observate în hipocampus șoarecilor bătrâni cu tulburări de memorie (BT), cu tulburări moderate (BTM) și fără tulburări de memorie (BF).

Numărul din banca de gene	Gena	BT BTM	BT BF
D38492	molecula de adeziune neuronală F3	2,40	0,29
M20035	alfa protimozina (PTMA)	3,38	2,54
X55572	apolipoproteina D	7,02	2,09
D13374	nucleozid difosfat kinaza A (NDKA)	0,88	0,14
X06942	protooncogen A-raf	1,85	0,46
J02701	subunitatea beta1 a ATPazei Na/K transportoare(ATP1B1)	1,24	0,07
M95734	sintaxina A	2,10	13,57
M95735	sintaxina B	1,48	2,02
AB003991	proteina asociată sinaptosomală 25 (SNAP-25)	0,93	3,87
J04526	hexokinaza tip 1 (HK1); hexokinaza cerebrală	0,16	0,10
M19044	subunitatea beta a ATP sintetazei mitocondriale (ATP5B)	0,96	0,14
S50879	acetilcolinesteraza (AChE)	0,42	36,46
M27905	proteina 60S ribozomală L21 (RPL21)	1,19	4,23
J02650	proteina 60S ribozomală L19 (RPL19)	1,05	4,19
L31622	subunitatea beta 2 a proteinei receptor neuronal al ACh (NACHRB2)	3,87	0,40
M91562	receptorul NMDA 2B	0,96	0,08
AF005099	receptorul neuronal al pentraxinei	2,35	0,42
M96377	precursorul neurexinei II beta-A	0,43	0,04
U62326	factorul de inhibiție a migrării macrofagelor (MIF)	0,86	0,16
L08831	precursorul polipeptidului inhibitor gastric (GIP); polipeptidul insulinotropic glucozo-dependent	9,71	4,40
M64300	kinaza 2 reglată prin semnal extracelular (ERK2); proteina kinaza 2 mitogen-activată (MAPK)	3,76	Nd
M16112	subunitatea beta a protein kinazei tip 2 Ca/calmodulin dependentă (CAMK2B)	0,96	0,38
U34959	subunitatea beta-2 a transducinei; subunitatea beta 2 a proteinei legată de GTP G(i)/G(s)/G(t) (GNB2)	0,76	0,08
D13125	proteina neurală visinin-like 2 (VILIP1; VSNL1)	1,98	2,56
M16736	proteina de stimulare a creșterii 43 (GAP43); neuromodulin	1,80	2,94
M31602	carboxipeptidaza E (CPE)	1,30	5,32
L19181	tirozinfosfataza legată de receptor (PTP-PS)	1,91	2,89
D38222	proteina asemănătoare tirozinfosfatazei	1,10	0,05

Matricea cDNA a nivelurilor de expresie genică hipocampică ce întrunesc criteriile de diferență sortate în funcție de raportul simplu mediu după normalizare mediană. Hibridizarea matricii a fost repetată de trei ori. Pentru distribuția genelor în grilă, consultați pagina web BD Atlas Rat 1.2 Atlas Gene List (PT3564-3) (http://www.clontech.com/atlas/genelists/7854-1_Ra12.pdf). Pentru baza de date privind genele cDNA, consultați pagina web BD Atlas gene list version 5.0 (PT3593-CD) (<http://atlasinfo.clontech.com/search/initialization-action.do>). Nd, nedeterminat.

sintaxinei A. Se știe că proteina codificată de aceasta mediază andocarea veziculelor sinaptice la nivelul terminațiilor nervoase conducând la exocitoza neurotransmițătorilor³⁰. SNAP-25, o altă genă implicată în reglarea și desfășurarea exocitozei

în neuroni²¹, a fost de asemenea crescută la șoarecii BT comparativ cu BF. Modificări în nivelele de expresie atât pentru SNAP-25 cât și pentru sintaxina A ar putea duce la modificarea semnificativă a profilurilor de eliberare a neurotransmițătorilor.

Alte gene cu exprimarea evident crescută în subgrupul BT sunt GIP și carboxipeptidaza E. Rolul peptidului GIP în creier este în mare parte necunoscut, în timp ce despre carboxipeptidaze se știe că sunt implicate în maturarea a diferiți precursori

peptidici și în alte activități metabolice^{32,33}. Pentru a stabili dacă acestea au un rol direct în funcțiile cognitive vor fi necesare studii aprofundate.

Spre deosebire de acestea, nivelul genei precursorului neurexinei II beta-A înregistrează cea mai importantă scădere la șoarecii BT față de cei BF. Neurexinele sunt receptori neuronali de suprafață cu multe funcții posibile la nivel cerebral, prin participarea la joncțiunile intercelulare și funcționarea ca receptori de semnalizare³⁴.

Este interesant faptul că nivelele mRNA pentru neurexină II alfa și III alfa au fost găsite ca amplificate în neuronii hipocampici CA1 și CA3 ca răspuns la o perioadă de ischemie de 15 minute³⁵. Nivelul aparent de encodare genică pentru proteina asemănătoare tirozinfosfatazei era de asemenea scăzut la șoarecii BT față de cei BF. Această proteină membranară este exprimată doar în creier și ar putea funcționa ca un reglator negativ al ATPazelor³⁶.

Alte gene importante sunt cele care codifică receptorul NMDA 2B, subunitatea beta 2 a proteinei receptorului nicotinic, subunitatea beta 1 a ATPazei Na/K transportoare, hexokinaza cerebrală și subunitatea beta a ATP sintetazei mitocondriale. Există multe date care susțin rolul important al receptorilor NMDA^{14,37,38} și nicotinic^{8,39} pentru capacitatea de învățare. În mod similar, alterarea unor funcții metabolice celulare asociată cu alte gene mai sus menționate ar putea avea influență asupra menținerii capacității de învățare. Pentru a verifica această ipoteză sunt momentan în curs de desfășurare mai multe studii aprofundate.

Între subgrupurile BT și BTM au existat mai puține gene la care s-au observat diferențe în nivelurile de expresie. Acest fapt ar fi putut fi de așteptat, întrucât capacitatea de învățare în grupul BTM este semnificativ, dar nu dramatic diferită față de grupul BT. Un interes particular îl prezintă creșterea GIP la aminalele BT față de cele BTM. După cum se observă de mai sus, o creștere simi-

lară s-a observat și între subgrupurile BT față de BF, sugerând necesitatea cercetării viitoare a acestei gene și a proteinei codificate de aceasta. Printre genele cu expresie semnificativ scăzută la șoarecii BT față de BTM, precursorul neurexinei II beta-A și hexokinaza cerebrală prezintă un interes deosebit, fiind afectate similar și între subgrupurile BT față de BF.

În concluzie, la șoarecii bătrâni cu diferite grade de incapacitate de învățare (apreciate în urma testului MWM) au fost observate profile distincte de expresie genică. Deși nu este încă posibil să demonstrăm că aceste modificări sunt legate direct de alterarea capacităților cognitive în acest stadiu precoce al studiului nostru, rezultatele de față sugerează posibile noi ținte (GIP, hexokinaza, neurexina II etc.) ce pot fi interpretate drept încercări pentru a înțelege mai bine bazele moleculare ale diferitelor profile de învățare în cazul șoarecilor BT, BTM și BF.

Mulțumiri

Studiu susținut printr-o bursă a "Canadian Institutes for Health Research (CIHR)" pentru R. Quirion. J. Brouillette a fost susținut de CIHR iar J. O'Donnell de "Fonds de Formation des Chercheurs et l'Aide a la Recherche" (FCAR) și CIHR. R. Godbout este susținut printr-o bursă de "Natural Sciences and Engineering Research Council" (NSERC), Canada.

Bibliografie

1. Gage F.H., Dunnett S.B., Björklund A., Spatial learning and motor deficits in aged rats. *Neurobiol Aging* 1984; 5: 43-8.
2. Issa A.M., Rowe W., Gauthier S., Meaney M.J., Hypothalamic-pituitary-adrenal activity in aged, cognitively impaired and cognitively unimpaired rats. *J Neurosci* 1990; 10: 3247-54.
3. Rowe W.B., Spreckmeester E., Meaney M.J., Quirion R., Rochford J., Reactivity to novelty in cognitively-impaired and cognitively-unimpaired aged rats and young rats. *Neuroscience* 1998; 83: 669-80.

4. Stemmelin J., Lazarus C., Cassel S., Kelche C., Cassel J.C., Immunohistochemical a neurochemical correlates of learning deficits in aged rats. *Neuroscience* 2000; 96: 275-89.
5. Hollup S.A., Kjelstrup K.G., Hoff J., Moser M.B., Moser E.I., Impaired recognition of the goal location during spatial navigation in rats with hippocampal lesions. *J Neurosci* 2001; 21: 4505-13.
6. Morris R.G.M., Schenk F., Tweedie F., Jarrard L.E., Ibotenate lesions of hippocampus and/or subiculum: Dissociating components of allocentric spatial learning. *Eur J Neurosci* 1990; 2: 1016-28.
7. Law A., Dore S., Blackshaw S., Gauthier S., Quirion R., Alteration of expression levels of neuronal nitric oxide synthase and haem oxygenase-2 messenger RNA in the hippocampi and cortices of young adult and aged cognitively unimpaired and impaired Long-Evans rats. *Neuroscience* 2000; 100: 769-75.
8. Levin E.D., Simon B.B., Nicotinic acetylcholine involvement in cognitive function in animals. *Psychopharmacology* 1998; 138: 217-30.
9. Richter-Levin G., Canevari L., Bliss T.V., Long-term potentiation and glutamate release in the dentate gyrus: links to spatial learning. *Behav Brain Res* 1995; 66: 37-40.
10. Van der Zee E.A., Luiten P.G., Muscarinic acetylcholine receptors in the hippocampus, neocortex and amygdala: a review of immunocytochemical localization in relation to learning and memory. *Prog Neurobiol* 1999; 58: 409-71.
11. Geschwind D.H., Gregg J.P., Microarrays for the Neurosciences: an Essential Guide. MA: MIT Press Cambridge, 2002.
12. Marcotte E.R., Srivastava L.K., Quirion R., DNA microarrays in neuropsychopharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22: 426-36.
13. Dore S., Kar S., Rowe W., Quirion R., Distribution and levels of β 125IIGF-I, β 125IIGF-II and β 125Iinsulin receptor binding sites in the hippocampus of aged memory-unimpaired and -impaired rats. *Neuroscience* 1997; 80: 1033-40.
14. Le Jeune H., Cecyre D., Rowe W., Meaney M.J., Quirion R., Ionotropic glutamate receptor subtypes in the aged memory-impaired and unimpaired Long-Evans rat. *Neuroscience* 1996; 74: 349-63.
15. Quirion R., Wilson A., Rowe W., Aubert I., Richard J., Doods H., Parent A., White N., Meaney M.J., Facilitation of acetylcholine release and cognitive performance by an M(2)-muscarinic receptor antagonist in aged memory-impaired. *J Neurosci* 1995; 15: 1455-62.
16. Brandeis R., Brandys Y., Yehuda S., The use of the Morris water maze in the study of memory and learning. *Int J Neurosci* 1989; 48: 29-69.
17. Rapp P.R., Rosenberg R.A., Gallagher M., An evaluation of spatial information processing in aged rats. *Behav Neurosci* 1987; 101: 3-12.
18. Stoelzel C.R., Stavnezer A.J., Denenberg V.H., Ward M., Markus E.J., The effects of aging and dorsal hippocampal lesions: performance on spatial and nonspatial comparable versions of the water maze. *Neurobiol Learn Mem* 2002; 78: 217-33.

19. Noda Y., Yamada K., Nabeshima T., Role of nitric oxide in the effect of aging on spatial memory in rats. *Behav Brain Res* 1997; 83: 153-8.
20. Oler J.A., Markus E.J., Age-related deficits on the radial maze and in fear conditioning: hippocampal processing and consolidation. *Hippocampus* 1998; 8:402-15.
21. Ward M.T., Stoelzel C.R., Markus E.J., Hippocampal dysfunction during aging II: deficits on the radial-arm maze. *Neurobiol Aging* 1999; 20: 373-80.
22. Winocur G., Gagnon S., Glucose treatment attenuates spatial learning and memory deficits of aged rats on tests of hippocampal function. *Neurobiol Aging* 1998; 19:233-41.
23. Bimonte H.A., Nelson M.E., Granholm A.C., Age-related deficits as working memory load increases: relationships with growth factors. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 37-48.
24. Niewiadomska G., Komorowski S., Baksalerska-Pazera M., Amelioration of cholinergic neurons dysfunction in aged rats depends on the continuous supply of NGF. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 601-13.
25. Sugaya K., Greene R., Personett D., Robbins M., Kent C., Bryan D., Skiba E., Gallagher M., McKinney M., Septo-hippocampal cholinergic and neurotrophin markers in age-induced cognitive decline. *Neurobiol Aging* 1998; 19: 351-61.
26. Colombo P.J., Gallagher M., Individual differences in spatial memory among aged rats are related to hippocampal PKC γ immunoreactivity. *Hippocampus* 2002; 12: 285-9.
27. Stenvers K.L., Lund P.K., Gallagher M., Increased expression of type 1 insulin-like growth factor receptor messenger RNA in rat hippocampal formation is associated with aging and behavioral impairment. *Neuroscience* 1996; 72: 505-18.
28. Sugaya K., Chouinard M., Greene R., Robbins M., Personett D., Kent C., Gallagher M., McKinney M., Molecular indices of neuronal and glial plasticity in the hippocampal formation in a rodent model of age-induced spatial learning impairment. *J Neurosci* 1996; 16: 3427-43.
29. Poucet B., Save E., Lenck-Santini P.P., Sensory and memory properties of hippocampal place cells. *Rev Neurosci* 2000; 11: 95-111.
30. Ohyama A., Hosaka K., Komiya Y., Akagawa K., Yamauchi E., Taniguchi H., Sasagawa N., Kumakura K., Mochida S., Yamauchi T., Igarashi M., Regulation of exocytosis through Ca²⁺/ATP-dependent binding of autophosphorylated Ca²⁺/calmodulin-activated protein kinase II to syntaxin 1A. *J Neurosci* 2002; 22: 3342-51.
31. Hepp R., Grant N.J., Chasserot-Golaz S., Aunis D., Langley K., The hypophysis controls expression of SNAP-25 and other SNAREs in the adrenal gland. *Neurocytol* 2001; 30: 789-800.
32. Jacob T.C., Kaplan J.M., The EGL-21 Carboxypeptidase E Facilitates Acetylcholine Release at Caenorhabditis elegans Neuromuscular Junctions. *J Neurosci* 2003; 23: 2122-30.
33. Jin K., Graham S.H., Nagayama T., Goldsmith P.C., Greenberg D.A., Zhou A., Simon cecisng enzyme carboxypeptidase E in the rat brain after global ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001; 21: 1422-9.
34. Missler M., Fernandez-Chacon R., Sudhof T.C., The making of neurexins. *Neurochem* 1998; 71: 1339-47.
35. Sun H.B., Yokota H., Chi X.X., Xu Z.C., Differential expression of neurexin mRNA in CA1 and CA3 hippocampal neurons in response to ischemic insult. *Mol Brain Res* 2000; 84: 146-9.
36. Kambayashi Y., Takahashi K., Bardhan S., Inagami T., Cloning and expression of protein tyrosine phosphatase-like protein derived from a rat pheochromocytoma cell line. *Biochem J* 1995; 1: 331-5.
37. Adams M.M., Smith T.D., Moga D., Gallagher M., Wang Y., Wolfe B.B., Rapp P.R., Morrison J.H., Hippocampal dependent learning ability correlates with N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor levels in CA3 neurons of young and aged rats. *J Comp Neurol* 2001; 432: 230-43.
38. Clayton D.A., Grosshans D.R., Browning M.D., Aging and surface expression of hippocampal NMDA receptors. *J Biol Chem* 2002; 277: 14367-9.
39. Arendash G.W., Sengstock G.J., Sanberg P.R., Kem W.R., Improved learning and memory in aged rats with chronic administration of the nicotinic receptor agonist GTS-21. *Brain Res* 1995; 674: 252-9.

Endarterectomia carotidiană la pacienții vârstnici

Experiența chirurgicală într-un studiu la nivel de spital

Prof. Dr. I. A. Szucsik¹, Dr. Luiza Spiru², Prof. Dr. Ș. I. Drăgulescu³, Prof. Dr. I. Romoșan⁴,
Dr. Mioara Cocora⁵, Conf. Dr. M. Gaspar⁶, Conf. Dr. C. Dina⁷, Dr. D. Maximov⁸, Dr. Daniela Maximov^{9,#}

¹Șef Secție Chirurgie III, Spitalul CFR Timișoara, Universitatea de Medicină și Farmacie „V. Babeș” Timișoara

²Medic primar Geriatrie și Gerontologie, Șeful Secției de Geriatrie și al Unității Alzheimer, Spitalul Elias București

³Universitatea de Medicină și Farmacie „V. Babeș” Timișoara, Șef Secție Cardiologie, Institutul de Boli Cardiovasculare Timișoara

⁴Șef Secție Medicală, Spitalul CFR Timișoara, Universitatea de Medicină și Farmacie „V. Babeș” Timișoara

⁵Medic primar Chirurgie Cardiovasculară, Secția de Chirurgie Cardiovasculară I, Institutul de Boli Cardiovasculare Timișoara

⁶Medic primar chirurgie cardiovasculară, Șeful Secției de Chirurgie Cardiovasculară II, Institutul de Boli Cardiovasculare Timișoara, Universitatea de Medicină și Farmacie „V. Babeș” Timișoara

⁷Specialist cardiologie intervențională, Secția de Cardiologie Invazivă – Institutul de Boli Cardiovasculare Timișoara, Universitatea de Medicină și Farmacie „V. Babeș” Timișoara

⁸Secția Chirurgie III, Spitalul CFR Timișoara

⁹Medic specialist cardiolog, Departamentul cercetare – Institutul de Boli Cardiovasculare Timișoara.

Rezumat

Obiective: Conform celui mai recent ghid al „American Heart Association” (AHA) privind endarterectomia carotidiană (EC), beneficiul acestei intervenții depinde în mare măsură pe riscul operator. Scopul nostru este evaluarea nivelului performanței echipei noastre de endarterectomie carotidiană pentru un lot selecționat de persoane în vârstă cu boală aterosclerotică carotidiană asimptomatică sau simptomatică.

Metode: Pacienții au fost eligibili pentru studiu dacă aveau mai mult de 75 de ani și prezentau un suflu carotidian la examenul clinic. Au fost evaluați următorii factori de risc: istoricul de AVC/AIT, hipertensiunea, boala coronariană, diabetul zaharat, fumatul în prezent sau trecut, hipercolesterolemia. Am efectuat o examinare de screening prin ecografie Doppler carotidiană și/sau angiografie. Au fost descoperiți 18 pacienți cu indicație de EC.

Rezultate: Am efectuat EC la 14 pacienți. La 30 de zile nu s-au înregistrat decese, accidente vasculare ne- sau invalidante. A fost înregistrată o complicație locală minoră (hematom subcutanat). Pacienții sunt încă angrenați într-un program de urmărire aprofundată (evaluare neurologică, cardiologică și psihiatrică).

Introducere

Datele demografice dovedesc că asistăm la o permanentă îmbătrânire a populației, cu creșterea constantă a populației vârstnice în toată lumea. Vârstnicii reprezentau 14% din populație în 2000, dar în 2020 se estimează că proporția lor va atinge 22%. Dintre persoanele în vârstă de 60 de ani, jumătate au o speranță de

viață de minimum 85 de ani. Această tendință de îmbătrânire este mai puternică în țările dezvoltate, unde categoria 85 de ani are cea mai mare rată de creștere¹. În consecință, această evoluție a populației va determina sistemul de îngrijire medicală și societatea să acorde din ce în ce mai multă atenție vârstnicilor. Particularitățile senescentei constau în deteriorare funcțională,

patologie asociată și polimedicație. Piatra de căpătâi a patologiei vârstei a treia este ateroscleroza, cu diferite localizări: cerebrală, coronariană sau periferică.

În acest context, înțelegem de ce boala aterosclerotică carotidiană trebuie să devină una dintre primele trei teme de interes pentru un număr mare de specialiști, de la medicul generalist și de familie, până la car-

#Adresa pentru corespondență: Dr. Daniela Maximov, Institutul de boli cardiovasculare Timișoara.
e-mail: dmaximov@cardiologie.ro

diolog, chirurg vascular, neurolog și psihiatru.

În acest articol vom încerca să analizăm endarterectomia carotidiană la vârstnici din punctul de vedere al chirurgului vascular, într-o populație selecționată, conform „*AHA Scientific Statement of Guidelines for Carotid Endarterectomy*”².

Date din studiile clinice

Trei studii privitoare la rolul EC în tratamentul pacienților cu stenoză carotidiană simptomatică sunt bine-cunoscute: “*The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*” (NASCET), “*The European Carotid Surgery Trial*” (ECST) și “*Veteran Affairs Clinical Studies Program 309*”.

În august 1991, rezultatele inițiale ale studiului NASCET au demonstrat importantul beneficiu al EC la pacienții cu grad înalt de stenoză carotidiană (70-99%) evaluată angiografic; beneficiul este durabil³.

În raportul rezultatelor chirurgicale pentru cei 1415 pacienți care au fost supuși EC în brațul chirurgical al studiului NASCET, rata totală de accidente vasculare cerebrale și decese perioperatorii a fost de 6,5%; la 30 de zile – decese 1,1%, AVC invalidant 1,8%, AVC neinvalidant 3,7%. Riscul de complicații perioperatorii locale a fost 9,3% iar de lezare a nervilor cranieni de 1,8%⁴.

Au fost identificate cinci variabile inițiale ca predictive pentru un risc chirurgical crescut: AIT-uri emisferice vs. retiniene ca eveniment primar, localizarea intervenției pe stânga, ocluzie carotidiană contralaterală, leziune ipsilaterală la CT și placă ipsilaterală neregulată sau ulcerată detectată prin angiografie. O variabilă inițială a fost în mod neașteptat asociată cu o reducere semnificativă a riscului perioperator de AVC sau deces: pacienții cu istoric de boală coronariană (BC) care suferiseră anterior o intervenție cardiacă⁴.

Nici una dintre variabilele intraoperatorii analizate (monitorizare,

sunt intraluminal, alegerea dimensiunii firului de sutură, tipul de anestezie, tehnica de închidere a arteriotomiei) nu au fost corelate cu o creștere sau reducere semnificative ale riscului perioperator⁴.

Rezultatele raportate de “*The European Carotid Surgery Trial*” (ECST, un studiu similar ca amploare cu NASCET) sunt comparabile. Concluzia autorilor: în cazurile de stenoză carotidiană severă, simptomatică (= 70%) beneficiile EC sunt înalt semnificative și cresc spectaculos în paralel cu gradul stenozei (până la 95%).

Un consens multidisciplinar al AHA concluzionează că EC aduce un beneficiu dovedit pentru pacienții simptomatici, inclusiv cei cu AIT-uri unice sau repetate, care au o stenoză mai mare de 70%, cu un risc chirurgical mai mic de 6%².

Cel mai amplu studiu privitor la abordarea terapeutică a stenozei carotidiene asimptomatice (SCA) a cuprins pacienți cu stenoză carotidiană asimptomatică >60%; endpoint-urile primare ale acestui studiu au fost AVC-ul ipsilateral cu stenoză carotidiană sau decesul în mai puțin de 30 de zile de la randomizare. Riscul pentru endpoint-ul primar a fost 10,6% în brațul medical față de 4,8% în cel chirurgical. Rezultatele demonstrează că EC oferă un beneficiu statistic semnificativ, cu o reducere a riscului absolut de 5,8% și o reducere a riscului relativ de 55%, dacă se consideră AVC ca endpoint primar în decurs cinci ani^{6,7}.

Experiența personală

Am pus la punct un program cuprinzător pentru detectarea, tratamentul și managementul pe termen lung al pacienților cu stenoză carotidiană.

Subiecți și metode

Am efectuat examene de screening la 108 pacienți trimiși de medici de diferite specialități pentru diagnosticarea stenozei carotidiene. Pacienții

cu vârsta mai mare de 50 de ani au fost eligibili pentru studiu în prezența unui suflu carotidian. Din acest grup, în acest articol am acordat atenție subsetului de pacienți cu vârsta mai mare de 75 de ani.

În ceea ce privește vârsta, 20 aveau între 75 și 79 de ani, 6 între 80 și 84 și 2 între 85 și 89 de ani. Rezultatele analizei factorilor de risc inițiali și a comorbidităților pe acest lot de pacienți în vârstă sunt: distribuția pe sexe – 20 de pacienți bărbați (71,4%); ecografia carotidiană Doppler a detectat boală aterosclerotică carotidiană semnificativă (stenoză >50%) în 18 cazuri (64,3%), dintre aceștia 12 pacienți având stenoză de grad înalt (>70%). Unsprezece pacienți (39,3%) prezentaseră AVC sau AIT până la momentul screening-ului. În ceea ce privește comorbiditățile, boala coronariană a fost diagnosticată la 17 pacienți reprezentând 60,7% din lot, hipertensiunea arterială la 14 pacienți (50%) și diabetul zaharat la 7 pacienți (25%). Opt pacienți (28,6%) erau actuali sau foști fumători. (Tabelul 1).

Pacienții din categoria vârstnicilor au avut o distribuție aproape similară a factorilor de risc comparativ cu

Tabelul 1. Caracteristicile inițiale în subgrupul pacienților vârstnici (≥ 75 de ani)

Caracteristici	n = 28	%
Bărbați	20	71,4
Femei	8	28,6
Stenoză la ECO Doppler carotidian		
< 50%	10	35,7
50-69%	6	21,4
≥ 70%	12	42,8
AVC sau AIT anterior	11	39,3
BCI	17	60,7
Hipercolesterolemie	12	42,4
HTA	14	50
Diabet zaharat	7	25
Fumatul țigaretelor	8	28,6

pacienții mai tineri pentru diabet zaharat, hipercolesterolemie, hipertensiune. Fumatul țigaretelor scade semnificativ odată cu creșterea vârstei. S-a înregistrat o creștere dramatică a bolii coronariene (60,7% vs. 43,7%) precum și a istoricului de AVC/AIT (39,3% vs. 17,5%). În plus, în subgrupul cu vârsta cea mai înaintată, proporția atacurilor ischemice tranzitorii a fost mai mică în comparație cu cele constituite.

Opreșteze pacienți din această categorie aveau o stenoză carotidiană semnificativă (64,3%). Angiografia carotidiană a fost efectuată preoperator la 16 pacienți în cadrul Departamentului de Cardiologie Invazivă al Institutului de Cardiologie Timișoara (Fig. 1).

În subsetul de pacienți cu grad înalt de stenoză carotidiană (> 70%), nouă aveau istoric de AVC/AIT. Doi pacienți asimptomatici (50-70% stenoză) au refuzat tratamentul chirurgical și doi pacienți simptomatici cu stenoză carotidiană 50-70% au fost îndrumați spre Clinica de Chirurgie Cardiovasculară a Institutului de Boli Cardiovasculare Timișoara pentru by-pass coronarian în scop de revascularizare miocardică și EC. EC standard a fost efectuată la 14 pacienți, fără folosirea de patch sau șunt intraoperator.

Datele privind tipul intervenției în funcție de istoricul de AVC și gradul stenozei carotidiene sunt rezumate în Tabelul 2.

Toate intervențiile au fost efectuate sub anesteziei generale, moni-

Tabelul 2. Tipul intervenției în funcție de gradul stenozei carotidiene și istoricul de AVC/AIT.

	N	Tipul intervenției
AVC/AIT anterior	11	EC
stenoză carotidiană 50-70%	9	
stenoză carotidiană >70%	2	
Asimptomatic		CABG + EC Au refuzat intervenția
stenoză carotidiană 50-70%	2	
stenoză carotidiană >70%	3	

torizare continuă a funcțiilor vitale și administrare intraoperatorie de soluție salină heparinată. Durata medie de clampare a fost de 8 minute. Cel mai important timp operator, în opinia noastră, a fost înlăturarea atentă, într-un singur plan, a plăcii aterosclerotice, pentru a evita fragmentele restante și manevrele ulterioare.

Echipa chirurgicală a preferat închiderea primară a plăgii arteriale cu fir Prolene 5.0 în sutură continuă. Sutura unidirecțională a fost urmată de irigare sistematică a ramurilor proximale apoi distale cu ser fiziologic heparinat. Conform tehnicilor chirurgicale standard, s-a efectuat o inspecție meticuloasă a suturilor și hemostază corespunzătoare. Pentru a evita hematoamele postoperatorii, am montat un tub de dren din cauciuc în loja vasculară, prin polul inferior al inciziei (Fig. 2-6).

Efectele adverse au inclus decesul, AVC postoperator și complicațiile legate de plagă.

În continuare, pacienții au fost incluși într-un program cuprinzător, pas-cu-pas, de urmărire, care a constat în: monitorizare intensivă complexă (ATI) zilele 1 și 2 postoperator, supravegherea evoluției plăgii operatorii (zilele 1-7), evoluția neurologică – zilele 1, 7 și 30 pre-

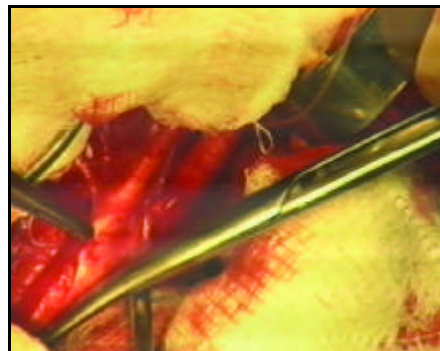


Figura 2. Imagine intraoperatorie: expunerea bifurcației carotidiene.

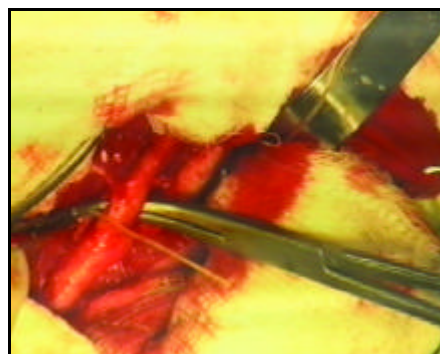


Figura 3. Înainte de clampare: buclă vasculară peste artera carotidă internă; artera carotidă externă și artera carotidă comună au fost evidențiate.



Figura 4. Au fost folosite foarfeci Potts pentru a prelungi incizia proximal și distal de-a lungul ariei selectate pentru endarterectomie.

cum și la 6 luni, evaluare cardiologică zilele 1, 7 și la fiecare 6 luni, ecografie Doppler la fiecare 6 luni, urmărire neuropsihiatrică post-AVC a pacienților pentru evaluarea demenței post infarct cerebral – ziua 30 și la fiecare 6 luni.

Perioada de urmărire preconizată este de 2 ani (Tabelul 3).

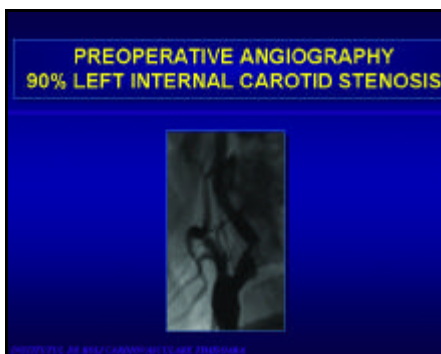


Figura 1. Angiografie preoperatorie la un pacient de 76 de ani. Stenoză 90% a arterei carotide interne stângi.

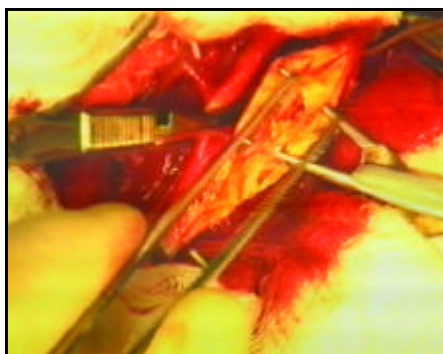


Figura 5. Disecția atentă a plăcii de aterom. Înălăturarea într-un singur plan a plăcii. Revizuirea atentă endarterectomiei. Nu pot fi tolerate fragmente restante.



Figura 6. Închiderea primară a plăgii arteriale cu polipropilenă 5.0 în sutură continuă.

Rezultate

Pe termen scurt

Nu s-au înregistrat decese, atacuri ischemice cerebrale cu sau fără invaliditate la 30 de zile după intervenție.

O singură complicație locală minoră, reprezentată de un hema-

tom subcutanat, a apărut în ziua întâi. Aceasta a răspuns bine la toaletă locală și drenaj.

Pe termen lung

Pacienții au intrat într-un program de urmărire pe termen lung; studiul este încă în desfășurare. Evaluarea neurologică periodică la 6 luni nu a evidențiat până acum nici un atac ischemic cerebral supraadăugat la 10 pacienți; 4 pacienți se află în primele 6 luni postoperator.

Discuții

Beneficiile EC la pacienții simptomatici cu stenoză de grad înalt au fost stabilite prin "The North American Symptomatic Carotid Artery Trial" și ECST. Mai mult, EC a fost raportată ca fiind benefică și pentru pacienții asimptomatici în studiul clinic ACAS^{3-6,8}.

Datele disponibile în literatură arată că între pacienții tratați chirurgical, aceia cu vârsta de 75 de ani sau peste au un risc mai mic de atac ischemic ipsilateral indiferent de gradul stenozei arterei carotide interne (riscul Kaplan-Meier de atac ischemic ipsilateral la 2 ani în funcție de vârstă și gradul stenozei la grupurile de studiu tratate medical și chirurgical). Pacienții în vârstă aveau cel mai mare risc de AVC sub tratament medical. Ca urmare, reducerea riscului relativ prin EC în aceste cazuri este cea mai semnificativă: 28,9%, P<0,0001. Este deci

suficient să se efectueze EC la 3 pacienți pentru a preveni un atac ischemic la 2 ani. Riscul agregat de atac ischemic ipsilateral la 2 ani în brațul chirurgical a fost de 7,6% pentru pacienții cu vârsta mai mare de 75 de ani. În studiul NASCET, riscul mai mic de atac ischemic ipsilateral la 2 ani în brațul chirurgical pentru subgrupul cu vârsta cea mai înaintată s-a datorat ratei mai mici de AVC perioperator și deces în această categorie^{9,10,11}.

Aceste trei studii importante, împreună cu declarația consens a unor clinicieni experimentați au fost principalele surse pentru determinarea oportunității indicației de EC^{2,12}. Nu este clar dacă rezultatele acestor studii pot fi extrapolate la comunitate și condiții non-studiu⁸.

La momentul actual, rezultatele studiului nostru sunt încurajatoare. Totuși, numărul mic de pacienți din această categorie nu este încă suficient pentru emiterea de concluzii finale privind reducerea riscului și beneficiile pe termen lung ale EC în situația echipei noastre. Pentru a evalua mai bine nivelul nostru de performanță chirurgicală și conduita terapeutică potrivită destinată acestor pacienți cu risc înalt, este nevoie ca în studiu să fie incluși mai mulți pacienți.

Concluzii

Aceste date reprezintă rezultatele parțiale ale unui studiu la nivel de spital pe o populație selecționată cu boală aterosclerotică carotidiană. Proiectul a luat naștere din necesitatea de a evalua nivelul real de performanță al echipei noastre chirurgicale în cazul EC, în acord cu cerințele standard ale centrelor implicate în studii ample ca NASCET sau ECST.

Lipsa datelor privitoare la această procedură în țările din Europa de Est și informațiile sărace privind epidemiologia atacului ischemic cerebral și a factorilor de risc pentru AVC perioperator la vârstnici sunt valabile și pentru populația noastră¹².

Tabelul 3. Programul procedurilor de urmărire la vârstnicii cu EC.

PROCEDURA	ZIUA 1	ZIUA 7	ZIUA 30	FIECARE 6 LUNI
Monitorizare ATI	* și ziua 2			
Plaga	*zilnic în prima săptămână	*		
Neurologică	*	*	*	*
Cardiologică	*	*		*
Psihiatrică			*	*
ECO Doppler carotidian				*

Identificarea pacienților cu risc înalt, bazată pe o analiză pertinentă a factorilor de risc¹³ în colaborare cu specialiștii cardiologi și neurologi oferă o oportunitate importantă pentru ameliorarea evoluției chirurgicale a acestei proceduri.

Diferiți autori (Brook și colab., Karp și colab.) au concluzionat că "oportunitatea tratamentului nu poate fi estimată precis pe baza caracteristicilor ușor de determinat ale pacienților, medicilor sau spitalelor. Referitor la momentul actual, dacă se are în vedere îmbunătățirea evaluării oportunității, aceasta trebuie făcută direct la nivelul fiecărui pacient, spital și medic"⁸.

În opinia noastră, evoluția demenței postaccident vascular cerebral reprezintă o temă de cercetare promițătoare¹⁴.

O evaluare interdisciplinară pre- și postoperatorie va îmbunătăți stratificarea riscului chirurgical, alegerea terapiei potrivite și identificarea categoriilor de pacienți cu beneficiul potențial semnificativ.

Bibliografie

1. Buckley B.M.- Healthy ageing: ageing safely. *European Heart Journal Supplements* (2001); 3 (Supplement N): N6-N10.
2. Guidelines for carotid endarterectomy. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American Heart Association. *Circulation* 1998; 97:501-509
3. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis. *New Engl J Med* 1991; 325: 445-453
4. Ferguson C.G., Eliasziw M., et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Surgical Results in 1415 patients. *Stroke* 1999; 30:1751-1758
5. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351:1379-1387
6. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerotic Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995; 273:1421-1428
7. Clinical Advisory: Carotid Endarterectomy for patients with Asymptomatic Internal Carotid Artery Stenosis. *Stroke* 1994; 25: 2523-2524
8. Karp H.R., Flanders W.D., Shipp C.C., Taylor B., Martin D. Carotid endarterectomy among Medicare beneficiaries. A statewide evaluation of appropriateness and outcome. *Stroke* 1998; 29:46-52
9. Alamowitch S., Eliasziw E., Algra A., Meldrum H., Barnett H.J., for the NASCET Group. Risk, causes, and prevention of ischaemic stroke in elderly patients with symptomatic internal-carotid-artery stenosis. *Lancet* 2001; 357: 1154-1160
10. Barnett H.J., Taylor D.W., Eliasziw M., et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *New Engl J Med* 1998; 339:1415-1425
11. Rothwell P.M., Eliasziw M., Gutnikov S. A., Fox A. J., Taylor D.W., Mayberg R.M., Warlow C.P., or the Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Analysis of pooled data from the randomized controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003; 361: 107-116
12. Feigin V.L., Lawes C., Bennett D.A., Anderson C.S. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurology* 2003; 2: 43-53
13. Rothwell P.M., Warlow C.P., on behalf of the European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Prediction of benefit from carotid endarterectomy in individual patients: a risk - modeling study. *Lancet* 1999; 353: 2105- 2110
14. Pohjasvaara T., Erkinjuntti T., Ylikoski R., Hietanen M., Vataja R., Kaste M. Clinical determinants of poststroke dementia. *Stroke* 1998; 29:75-81

Strategii pentru memorie și limbaj și efectele acestora asupra abilităților cognitive în primele stadii de boală Alzheimer probabilă

Tsantali, E.¹, Efklides, A.¹, Tsolaki, M.^{2#}, Kiosseoglou, G.¹

¹Facultatea de Psihologie, ²Facultatea de Medicină, Spitalul „G. Papanikolaou”, Centrul de Memorie și Dementă, Universitatea din Thessaloniki, Thessaloniki, Grecia.

Rezumat

Tulburările memoriei și limbajului reprezintă unele dintre cele mai importante deficite ale pacienților cu boală Alzheimer (BA) probabilă chiar din primele stadii ale bolii. Problemele de memorie ies rapid în evidență deoarece pacienții cu BA probabilă nu pot asimila informații noi și au dificultăți de numire. Acest studiu reprezintă un program de intervenție ce are la bază exerciții pentru memorie și limbaj destinate pacienților cu BA în primele stadii, exerciții ce constituie un mijloc de antrenament în folosirea strategiilor de memorie pentru reținerea informațiilor punctuale precum și a etichetelor lexicale. Grupul experimental a fost format dintr-un lot de 10 pacienți cu BA probabilă; aceștia au participat la programul de antrenament pentru memorie și limbaj. A existat și un grup de control format tot din 10 pacienți cu BA, cu distribuție similară cu lotul de studiu din punct de vedere al vârstei, educației și stării mentale; aceștia nu au urmat antrenamentul pentru memorie și limbaj. Cele două grupuri au fost analizate utilizând aceleași teste neuropsihiatrice. Intervenția a durat aproximativ patru luni, cu sesiuni de trei ore pe săptămână și exerciții la domiciliu în celelalte zile. Rezultatele intervenției au arătat că pacienții cu BA în primele stadii își pot însuși strategii prin antrenament sistematic și exerciții; de asemenea, se poate aștepta generalizarea antrenamentului pentru alte funcții cognitive, cum ar fi atenția.

Introducere

Se știe că demența de tip Alzheimer produce dificultăți în găsirea cuvintelor chiar din primele stadii de boală. Pacienții cu boală Alzheimer se exprimă prin locuțiuni și substituții semantice și fac frecvent pauze în timpul vorbirii. Deși în primele stadii de BA pacienții nu prezintă parafazii fonetice și își păstrează vorbirea automată, în stadiile avansate sunt adesea caracterizați prin fenomenul de *vorbire fără conținut*, greșeli semantice și/sau fonetice, folosirea frecventă a pronumelor și propoziții incomplete¹. Deficitele de limbaj din primele stadii de BA se aseamănă foarte mult cu afazia transcorticală –

senzorială, în timp ce în ultimele stadii sunt similare afaziei Wernicke²⁻⁴. Deficitele de numire din BA se pot datora tulburării percepției vizuale⁵, deficiențelor memoriei de scurtă durată⁶, dezorganizării memoriei semantice⁷ sau imposibilității accesării etichetelor lexicale⁸.

Dificultățile de numire și fenomenul „în vârful limbii” apar și la persoanele în vârstă fără tulburări cognitive; totuși, capacitatea de numire a imaginilor poate diferenția vârstnicii sănătoși de pacienții cu BA. Studii privind capacitatea de numire a imaginilor în BA sugerează că acești pacienți răspund folosind nume din categoria semantică superioară⁹.

În ceea ce privește recuperarea în BA, cele mai multe din studiile inițiale care au folosit suport cognitiv au obținut doar efecte pe termen scurt după intervenție¹⁰⁻¹² și, din acest motiv, mulți cercetători considerau suportul cognitiv ineficient^{13,14}. Totuși, primele studii intervenționale nu au folosit pacienți în primele stadii de BA¹⁵. De asemenea, aceste studii au folosit diferite tehnici pentru ameliorarea performanțelor mnemonice, cum ar fi instrucțiuni organizaționale, mediatori verbali, creșterea timpului pentru aducere aminte, asimilare prin stimulare suplimentară, sau sarcini ce implică organizare internă și coeziune sau activitate autoinițiată¹⁶. Cum în primele stadii

#Adresa pentru corespondență: E-mail: tsolakim@med.auth.gr

de BA deficiența nu pare a fi de înmagazinare ci de encodare și asimilare a informațiilor noi¹⁷, rezultatele au fost de scurtă durată și limitate la sarcinile din antrenament. Mai mult, cele mai multe studii au folosit suportul cognitiv doar pentru encodare sau pentru aducere aminte. Luând în considerare declinul memoriei episodice din BA, este necesară susținerea atât a procesului de encodare cât și a reamintirii¹⁶.

În ultimii ani au avut loc mai multe studii care au obținut rezultate satisfăcătoare folosind suportul cognitiv. Ca urmare, intervenția cognitivă (IC) este privită cu optimism vis-à-vis de inversarea progresiei BA¹⁸. Cu toate acestea, cercetătorii avertizează asupra particularizării IC pentru fiecare tip de suferință mnezică, evitarea încărcării memoriei pacienților și furnizarea tehnicilor potrivite atât pentru encodare cât și pentru reamintire¹⁹. Astăzi avem la dispoziție multe studii cu efecte pe termen lung și generalizare pentru alte abilități psihosociale²⁰⁻²⁹. Există, de asemenea, studii în care s-au folosit computere pentru furnizarea suportului cognitiv; pacienții au dobândit abilități folositoare în viața de zi cu zi prin intermediul jocurilor pe calculator^{30,31}. Concluzia desprinsă din aceste studii este că pacienții cu BA în primele stadii sunt capabili să asimileze informații noi și să le rețină pentru o perioadă considerabilă. Persistă însă problema incapacității pacienților de a transfera strategiile și abilitățile însușite în viața de zi cu zi. Acesta constituie criteriul pentru reușita IC.

Cercetarea noastră – Intervenția cognitivă neuropsihologică

Intervenția folosită de noi urmărește modelul Intervenției Cognitive Neuropsihologice (ICN). Principiile care stau la baza ICN sunt prezentate în continuare.

Unul din domeniile neuropsihologice cuprinde tulburările de vorbire din afazie și procesele cognitive care stau la baza acestora

(memorie, atenție, percepție, rezolvarea problemelor). Scopul său principal este identificarea proceselor și reprezentărilor cognitive, atât intacte cât și distruse, folosind sarcini lexicale. Problemele lexicale sunt deci folosite atât în diagnosticul cât și în recuperarea proceselor cognitive afectate, suferințelor particulare în înțelegerea limbajului vorbit și producerii cuvintelor.

Înainte intervenției, examinatorii au selectat sau conceput sarcini lexicale pe baza unui model teoretic orientativ. Problemele lexicale țintesc evaluarea funcției diferitelor procese implicate în limbaj. Deficiențele de limbaj apar în urma unor anomalii survenite în unul sau mai multe stadii ale procesului. După efectuarea testelor, examinatorul încearcă să înțeleagă „unde” și „cum” este afectată funcționalitatea procesului normal și formulează ipoteze privind cauza probabilă a deficitului. În cazul BA, examinatorul folosește exerciții semantice cum ar fi clasificarea noțiunilor, definirea cuvintelor, numirea și asocierea semantică și compară variantele vorbite și scrise ale acestora. Greșelile frecvente în cazul pacienților cu BA sunt legate de percepția vizuală, semantică (folosirea noțiunilor din categoria superioară, coerență, asociații, locuțiuni), fonetică, lipsa corelării sau a răspunsului.

Se consideră că programul de intervenție a avut succes dacă: (a) scorurile posttest sunt semnificativ superioare celor pretest; (b) apare generalizarea la nivelul problemelor netratate, și (c) modelul se dovedește util prin valoarea sa predictivă asupra proceselor cognitive și de limbaj ameliorate prin intervenție³².

Scopul studiului

Am aplicat modelul ICN la pacienți cu BA pentru (1) a ajuta pacienții în reducerea problemelor de exprimare, și (2) a testa generalizarea unei astfel de intervenții asupra altor funcții cognitive, cum ar fi atenția. Acest lucru este cu atât mai important cu cât intervențiile cognitive

neuropsihologice sunt adesea studii de caz sau urmăresc reprezentarea proceselor normale ale limbajului.

Premise

Am presupus că deficiențele în numirea noțiunilor din BA sunt cauzate de un deficit general care nu implică doar memoria semantică și accesarea etichetelor lexicale ci și procesele de encodare și utilizare a informațiilor noi. Astfel, am considerat că antrenarea pacienților cu BA prin strategii de reînvățare a informațiilor estompate sau de reorganizare a informațiilor intacte din memoria semantică îi va ajuta în reținerea cel puțin a informațiilor noi privind etichetele lexicale ale noțiunilor. Concret, am presupus că strategiile de reorganizare a memoriei în ceea ce privește funcția, caracteristicile și numele obiectelor vor realiza legături mai puternice între reprezentarea semantică și fonetică a obiectelor lexicale și vor fi mai eficiente decât strategiile concentrate asupra proceselor semantice sau fonetice ale memoriei.

Ipoteze

1. Învățarea strategiilor de memorare pentru reținerea etichetelor lexicale ale obiectelor va ajuta în procesul de numire.
2. Strategiile mnezice care ușurează reorganizarea categoriilor semantice existente sau reînvățarea sensului, funcției și etichetei lexicale a noțiunilor estompate sau incomplete vor ajuta pacienții să asocieze informațiile intacte cu etichetele lexicale corespunzătoare.

Metodă

Aprecierea demenței de tip Alzheimer

Examinarea clinică a participanților la studiu a urmărit antecedentele patologice, examenul obiectiv, la care s-au adăugat investigații biolo-

gice și neuropsihologice. Diagnosticul de BA probabilă s-a făcut pe baza criteriilor NINCDS-ADRDA³⁴ și DSM-IV³⁵. Am folosit, deasemenea, scalele „Mini Mental State Examination”^{36,37} și „Clinical Dementia Rating”³⁸ pentru a evalua nivelul general al proceselor cognitive și severitatea BA. Scalele Hachinski³⁹ și Hamilton⁴⁰ au fost folosite pentru diagnosticul diferențial cu demența vasculară, respectiv depresie.

Evaluarea psiholingvistică a deficitelor de exprimare s-a bazat pe „Boston Naming Test”⁴¹, „Pyramids and Palm Trees”⁴², „Psycholinguistic Assessment of Language Processing in Aphasia – PALPA (50, 51, 56, 58, 59)”⁴³ și „Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE)”⁴⁴. Am utilizat și „Rivermead Behavioural Memory Test”⁴⁴ pentru evaluarea performanței mnezice și „Wisconsin Card Sorting Test”⁴⁵ pentru evaluarea capacității de transfer.

Participanții la studiu

Studiul a fost efectuat pe 10 pacienți cu BA probabilă care au fost supuși Intervenției Cognitive Neuropsihologice (ICN) și 10 pacienți cu BA probabilă care au constituit grupul de control. Subiecții au avut caracteristici similare de vârstă, educație și stare mentală (MMSE) [F(1,19)=0,001, p>0,05; F(1,19)=0,16, p>0,05; F(1,19)=3,2, p>0,05, respectiv]. Toți participanții au provenit din orașul Thessaloniki, Grecia și suburbiile acestuia. Aceștia erau urmăriți prin ambulatorul Clinicii Neurologie III a Spitalului „G. Papanikolaou”, fiind toți vorbitori nativi de limba greacă, fără prob-

leme auditive sau vizuale. De asemenea, puteau să citească și să recunoască imaginile folosite pentru exerciții și nici unul nu avea istoric psihiatric sau de alcoolism ori consum de droguri. Caracteristicile demografice sunt prezentate în Tabelul 1. Toți participanții și îngrijitorii acestora au fost informați în legătură cu procedura și și-au dat acordul pentru testare și intervenție.

Programul de intervenție cognitivă neuropsihologică

După terminarea evaluării clinice și neuropsihologice, participanții au primit un test de numire cu imagini colorate din viața de zi cu zi (200 la număr). Imaginile înfățișau obiecte din cinci categorii (alimente, unelte, fructe, legume, animale). Fiecare imagine conținea obiecte din aceeași categorie. Acestea variau în ceea ce privește gradul de familiaritate între foarte familiar, familiar, până la nefamiliar; erau, de asemenea, diferite din punct de vedere al accesibilității (pe baza unui studiu pilot efectuat anterior pe adulți normali): ușor, moderat și dificil de accesat.

Design-ul studiului

În prima fază a programului de intervenție, examinatorul a înregistrat obiectele nerecunoscute sau nedenumite fără a furniza indicii semantice sau fonetice. În faza a doua, participanții au început antrenamentul cu strategii mnezice. Scopul urmărit a fost de a-i învăța pe pacienți să activeze și să reorganizeze informațiile mnezice intacte

legate de obiectele din imagini sau să reînvețe informații pierdute în legătură cu obiectele pe care nu le-au recunoscut. Astfel, li s-a cerut să identifice relații semantice (de ex. în cadrul categoriilor sau în funcție de tematică) între obiecte, pe baza cunoștințelor existente despre acestea. În cazul în care nu erau capabili să formeze relații corecte între obiecte, examinatorul oferea indicii semantice pentru a ajuta la encodarea informației în mod logic și includerea obiectului necunoscut în informația extrasă din memorie. În faza a treia, pacientul exersează pe baza fiecărei imagini folosind relații noi sau existente până reușește să învețe fără greșeli (denumește toate obiectele și imaginea). Această fază de exerciții implică extragerea din memorie a informațiilor privind funcția, relațiile semantice și caracteristicile vizuale ale obiectelor precum și găsirea de legături între ele. Pacienților li s-a cerut de asemenea să asocieze toate obiectele cu eticheta lor lexicală.

Imaginile au fost grupate în trei seturi, în funcție de gradul de dificultate al accesibilității obiectelor reprezentate (ușor, moderat sau dificil). Fiecare sesiune a cuprins 28 de imagini cu patru obiecte în fiecare imagine, în total 112 obiecte. Durata a fost de 50-60 minute. În prima lună de antrenament, învățarea strategiilor mnezice s-a bazat pe obiecte care nu fuseseră prezentate în faza de pretest. Scopul a fost ajutarea pacienților în găsirea strategiei optime pentru extragerea fiecărui obiect din imagine, pe măsură ce materialul era organizat. Printre cele mai apreciate strategii de către pacienți, remarcăm: crearea unei scurte povestiri ce leagă obiectele din imagine, găsirea similarităților sau diferențelor între obiecte și clasificarea acestora după un anumit criteriu (culoare, mărime, formă, funcție). După găsirea strategiei potrivite pentru reamintirea și denumirea obiectelor din fiecare imagine, pacienții au exersat până au reușit să învețe fără greșeli. În continuare, examinatorul a testat extragerea

Tabelul 1. Caracteristicile demografice ale participanților la studiu.

Grup	Vârsta		Nivelul de educație		Scorul MMSE	
	Medie	DS	Medie	DS	Medie	DS
Grupul de control	75,3	3,6	11,3	4,8	22,5	2,4
Grupul experimental	75,2	4	10	5,6	24,7	0,9
Media	75,3	4	10,8	4,9	23,4	2,1

informației și eficiența strategiilor mnezice indicând patru obiecte din patru imagini și cerând pacienților să le denumească pe baza informațiilor însușite despre ele. Această procedură s-a repetat pentru toate cele trei seturi de imagini (ușoare, moderate sau dificile). Dacă pacientul nu reușea să găsească denumirea corectă a obiectului, examinatorul oferea indicii semantice care erau folosite în faza de encodare și se relua exercițiul. În cazul unui al doilea eșec, examinatorul furniza un indiciu fonetic (de obicei prima silabă din eticheta lexicală) pentru a facilita accesul fonetic. În următoarele ședințe a crescut exigența testelor, examinatorul indicând opt obiecte din patru imagini și cerând pacienților să le denumească. În acest fel au fost întărite legăturile între informația semantică și cea fonetică.

Dacă pacienții răspundeau corect la 80% din întrebările referitoare la un set de imagini, avansau la setul următor, cu dificultate crescută. În caz că nu treceau de limita de 80%, în următoarea sesiune se repeta același set de imagini.

Durata programului de intervenție a fost de patru luni cu sesiuni de trei ore pe săptămână și exerciții pentru acasă pentru restul zilelor. Exercițiile pentru acasă au urmărit repetarea și reînvățarea informației reorganizate despre obiecte; de asemenea pacientul încerca să găsească obiecte care aparțineau aceleiași categorii superioare sau inferioare, cu aceeași funcție sau caracteristici. În acest fel s-a realizat generalizarea spre obiecte neexersate. Această tehnică asigură un fel de „activitate de auto-generare a categoriilor de obiecte”¹⁶.

În ultima fază a exercițiului am adăugat un set de carduri pe care erau înscrise numele obiectelor, deci nu mai era vorba de imagini. Acestea au fost considerate necesare pentru a ajuta pacienții să folosească și strategii pentru memoria semantică, nu doar pentru cea vizuală. Antrenamentul cu carduri a urmărit același model ca în cazul

imaginilor. După atingerea pragului de 80% rezultate corecte, pacienții treceau la ultima fază, în caz contrar repetau exercițiile. În ultima etapă am testat denumirea obiectelor la care s-a greșit în faza de pretest.

La trei și la șase luni după terminarea programului de intervenție, participanții la studiu au fost din nou investigați. În cadrul controlului de trei luni a fost retestată capacitatea de numire pentru doar 200 de obiecte. Cu ocazia examinării de la șase luni s-au efectuat însă toate testele neuropsihologice inițiale.

Rezultate

Am folosit testul t pentru grupuri independente pentru a afla dacă au existat diferențe între grupul experimental și cel de control în ceea ce privește capacitatea de numire în faza de pretest. Am descoperit astfel că nu au fost diferențe semnificative statistic în faza de pretest între grupuri la testul de numire [$t(2, 18) = 0,98, p > 0,05$]. Repetarea calculelor prin tehnica ANOVA 2x3 utilizând scorurile pretest, la trei și șase luni de la intervenție a arătat diferențe semnificative statistic între grupuri și testări:

$$F(2, 18) = 14,7, p = 0,005;$$

$$F(2, 18) = 13,6, p = 0,006;$$

$$F(2, 18) = 13,3, p = 0,006, \text{ respectiv.}$$

Aceste rezultate arată că programul de intervenție a ajutat grupul experimental să își amelioreze performanța în comparație cu grupul de control (indiferent de momentul testării) și că această ameliorare s-a

menținut cel puțin șase luni. Tabelul 2 prezintă scorul mediu și DS a rezultatelor corecte la cele trei testări în ambele grupuri.

Pentru a verifica ipoteza transferului antrenamentului la abilități neexersate în grupul experimental am folosit testul t pentru grupuri similare între scorurile pretest și de retestare. Am descoperit diferențe statistice semnificative la toate testele neuropsihologice între scorurile pretest și retest. Tabelul 3 prezintă scorurile medii și DS la testele neuropsihologice înainte și după intervenție. Retestarea a avut loc la șase luni după terminarea intervenției. Cele mai mari diferențe s-au observat la reamintirea imediată și la distanță a subtestului „povestire” a RBMT, la capacitatea de fluență verbală în cazul animalelor (BDAE), dar și în ceea ce privește scorurile MMSE și CAMCOG, BNT cu indicii fonetice, testul Wisconsin și recunoașterea fețelor necunoscute din RBMT. Aceasta înseamnă că în cazul povestirilor, la șase luni de la programul de intervenție, pacienții au folosit strategii superioare pentru encodarea informației și reamintire, reducând astfel omisiunile și greșelile. La exercițiul cu animale, pacienții din grupul experimental au folosit strategiile învățate pentru a extrage din memorie informația existentă pe baza unei reguli, cum ar fi reținerea în memorie, nu repetarea cuvântului. Scorurile mai bune la subtestul cu fețe sugerează că folosirea strategiilor a fost transferată de la materialul verbal și la cel vizual/facial. Participanții au folosit

Tabelul 2. Media și deviația standard (DS) a performanței de numire, în funcție de grup și de momentul testării.

Grupul	Scor pretest		Scor post3		Scor post6	
	Media	DS	Media	DS	Media	DS
Control	104,2	11,6	116,8	37,1	113,7	37,3
Experimental	98,5	11,8	187,2	5,6	183,5	3,1

Scor pretest: Scorul pentru numire în condiții pretest.

Scor post3: Scorul pentru numire la trei luni de la programul de intervenție.

Scor post6: Scorul pentru numire la șase luni de la programul de intervenție.

Tabelul 3. Media (M) și deviația standard (DS) a evaluărilor neuropsihologice în grupul experimental.

Condiții	MMSE		CAMCOG		BNTfono		ANIMALE		POVESTIRE ¹		POVESTIRE LA DISTANȚĂ ¹		CHIPURI RBMT		PPT		WISCONSIN ²	
	M	DS	M	DS	M	DS	M	DS	M	DS	M	DS	M	DS	M	DS	M	DS
pretest	24,7	0,96	78,5	6,5	43,2	2,5	14,2	1,7	15,5	1,3	16,5	2,9	2	1,4	42,2	1,7	3	0,5
posttest	27	0,81	88,2	1,5	49,2	2,5	23,5	5,3	13	2,9	13,7	2,2	4	0,5	47,8	5,5	7	0,96

Notă: 1: Scorul reprezintă numărul de răspunsuri greșite/omisiuni.

2: Scorul reprezintă numărul de categorii

de asemenea indicile fonetice la testul BNT și au dovedit o capacitate mai bună de transfer între reguli și categorii, după cum indică testul Wisconsin (tabelul 3). Din păcate, informațiile privind testele neuropsihologice din faza pretest nu sunt disponibile în acest moment deoarece colectarea datelor este încă în desfășurare.

Concluzii

După cum am subliniat și în introducere, dezbaterea privind eficacitatea suportului cognitiv în BA este veche. Cu toate acestea, rezultatele noastre sunt în concordanță cu studiile recente care demonstrează că intervenția cognitivă poate oferi beneficii pe termen lung și efecte de generalizare în primele stadii ale BA. Rezultatele au arătat că pacienții au reorganizat informația existentă sau

reînvățată folosind strategii pentru memorie. Strategiile mnemonice au ajutat la interconectarea informațiilor semantice estompate și la asocierea între sensul și eticheta lexicală a obiectelor. De asemenea, pacienții au transferat aceste strategii asupra altor sarcini cognitive, așa cum demonstrează ameliorarea scorurilor pe scalele pentru memorie și atenție.

Am descoperit că pacienții aflați în primele stadii de BA își pot reorganiza informația intactă existentă formând asociații, asimilând date noi și pot chiar păstra aceste câștiguri pentru cel puțin șase luni de la programul de intervenție fără feed-back și fără deteriorarea semnificativă a capacității de numire. Cu toate acestea, pentru ca intervenția să dea rezultate, este important ca pacienții să fie motivați pentru participarea la program iar examinatorul să

folosească obiecte legate de activitățile cotidiene. Astfel se poate încuraja transferul către condițiile reale de viață. Este de asemenea necesară o atmosferă prietenoasă și de susținere pentru ca pacientul să se simtă confortabil și să participe activ în toate fazele programului de intervenție.

Rămâne totuși o întrebare: dacă pacienții și rudele acestora realizează schimbarea și dacă instruirea are efect asupra funcționalității zilnice și a abilităților sociale ale pacienților. Acestea sunt însă probleme care urmează să fie clarificate în viitor.

Bibliografie

1. Emery, V. O. B. Language impairment in dementia of the Alzheimer type: A hierarchical decline? *Int J Psychiatry in Medicine* 2000; 30(2): 145-164.
2. Cummings, J.L., Benson, D. F., Hill, M.A., & Read, S. Aphasia in dementia of the Alzheimer type. *Neurology* 1985;35: 394-397.
3. Hier, D., Hagenlocker, K, and Shindler, A. Language and disintegration in dementia: Effects of etiology and severity. *Brain and Language* 1985; 25: 117-33.
4. Tsantali, E., Tsolaki, M. Efklides, A., Kiosseoglou, G., Pita, G. The adaptation of the Boston Diagnostic Aphasia Examination in probable patients with Alzheimer's disease. *Encephalos* 2001; 38: 146-166.
5. Cormier, P., Margison, J. A., & Fisk, J. D. Contribution of perceptual and lexical-semantic errors to the Naming impairment in Alzheimer's disease. *Perceptual and Motor Skills* 1991; 73 (1): 175-183.
6. Almor, A., Kempler, D., MacDonald, M., Andersen, E., Tyler, L. Why do Alzheimer patients have difficulty with pronouns? Working Memory, Semantics and Reference in Comprehension and Production in Alzheimer's disease. *Brain and Language* 1999; 67: 202-227.

Tabelul 4. Scorurile la testul t aplicat tehnicilor neuropsihologice de investigație, în condiții pre și posttest pentru grupul de intervenție cu BA.

Test	Retestare la 6 luni	t-test	p
MMSE1	MMSE2	t=-6	p=0,004
CAMCOG1	CAMCOG2	t=4,6	p=0,010
BNTfono1	BNTfono1	t=-6,7	p=0,003
Animale1	Animale2	t=6,1	p=0,004
PPT1	PPT2	t=-3,3	p=0,030
PPPTIME1	PPPTIME2	t=3,3	p=0,029
Povestire1 RBMT	Povestire2 RBMT	t=3,8	p=0,019
Povestire la distanță1 RBMT	Povestire la distanță2 RBMT	t=5	p=0,007
Chipuri1 RBMT	Chipuri2 RBMT	t=-6,3	p=0,003
Wisconsin1	Wisconsin2	t=-5,3	p=0,006

7. Hodges, J., R., Salmon, D., P., & Butters, N. Semantic memory impairment in Alzheimer's disease: Failure of access or degraded knowledge. *Neuropsychologia* 1992; 30(4): 301-314.
8. Bayles, K.A., Tomoeda, C.K., Kasniak, A.W., & Trosset, M.W. Alzheimer's disease effects on semantic memory: loss of structure or impaired processing. *Journal of Cognitive Neuroscience* 1991;3: 166-182.
9. Martin, A., Fedio, P. Word production and comprehension in Alzheimer's disease: The breakdown of semantic knowledge. *Brain and Language* 1983;19: 124-141.
10. Abrahams, J.P., & Camp, C.J. Maintenance and generalization of object naming training in anomia associated with degenerative dementia. *Clinical Gerontologist* 1993;12: 57-72.
11. Camp, C.J. in *Memory and Aging: Theory, research and practice*, G. Gilmore, P. Whitehouse, & M. Wykle (Eds), pp. 212-225, Springer, New York, 1989.
12. Hill, R.D., Evankovich, K.D., Sheikh, J.I., & Yesavage, J.A. Imagery mnemonic training in a patient with primary degenerative dementia. *Psychology and Aging* 1987; 2: 204-205.
13. Rabins, P.V. Developing treatment guidelines for Alzheimer's disease and other dementias. *Journal of Clinical Psychiatry* 1996; 57: 37-38.
14. Small, G.W., Rabins, P.V., Barry, P.P., Buckholtz, N.S., DeKosky, S.T., Ferris, S.H., Finkel, S.I., Gwyther, L.P., Khachaturian, Z. S., Lebowitz, B.D., McRae, T.D., Morris, J.C., Oakley, F., Schneider, L.S., Streim, L.E., Sunderland, T., Teri, L.A., & Tune, L.E. Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease and related disorders: Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association and the American Geriatric Society. *Journal of the American Medical Association* 1997;278: 1363-1371.
15. Bäckman, L., & Herlitz, A. The relationship between prior knowledge and face recognition memory in normal aging and Alzheimer's disease. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences* 1990;45: 94-100.
16. Morris, R. G. *The cognitive Neuropsychology of Alzheimer-type dementia*. Oxford University Press, 1996.
17. Christensen, H., Kopelman, M.D., Stanhope, N., Lorentz, L., & Owen, P. (1998). Rates of forgetting in Alzheimer dementia. *Neuropsychologia* 1998; 36: 547-557.
18. Bäckman, L. Utilizing compensatory task conditions for episodic memory in Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica, Supplement* 1992; 139: 84-89.
19. Woods, B. Promoting well-being and independence for people with dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1999; 14: 97-109.
20. Bourgeois, M. S., Burgio, L. D., Schulz, R., Beach, S., & Palmer, B. *Modifying repetitive verbalizations of community-dwelling patients with AD*. *Gerontologist* 1997;37: 30-39.
21. Clare, L. Memory rehabilitation in early Alzheimer's disease. *Journal of Dementia Care* 1999; 7: 33-38.
22. Clare, L., Wilson, B. S., Carter, G., Gosses, A., Breen, K., & Hodges, J. R. Intervening with everyday memory problems in early Alzheimer's disease: *An errorless learning approach*. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2000; 22: 547-557.
23. Cohn, M. D., Smyer, M. A., & Horgas, A.L. *The ABC's of behavior change: Skills for working with behavior problems in nursing homes*. State College, PA: Venture Publishing, 1995.
24. Dal Canto, P. G., Damley, S., Jacob, T., & Gallagher-Thomson, D. An observational study of the relationship between distress in Alzheimer's disease caregivers and their interaction style. *Psychologists in Long Term Care Newsletter* 1997; 10: 2-4.
25. Moore, S., Sandman, C. A., McGrady, K., & Kesslak, J. P. (2001). Memory training improves cognitive ability in patients with dementia. *Neuropsychological Rehabilitation* 2001;11 (3/4): 245-261.
26. Quayhagen, M.P., Quayhagen, M. Discovering life quality in coping with dementia. *Western Journal of Nursing Research* 1996; 18: 120-135.
27. Quayhagen, M.P., Quayhagen, M. Testing of a cognitive stimulation intervention for dementia caregiving dyads. *Neuropsychological Rehabilitation* 2001;11 (3/4): 319-332.
28. Montgomery, R.J.V. (1996). Advancing caregiver research: Weighing efficacy and feasibility of interventions. *Journal of Gerontology* 1996;51B: S109-S110.
29. Wilson, B. A., & Moffat, N. *Clinical management of memory problems* (2nd ed.). Singular Publishing Group, San Diego, CA, 1992.
30. Zanetti, O., Binetti, G., Magni, E., Rozzini, L., Bianchetti, A., & Trabucchi, M. (1997). Procedural memory stimulation in Alzheimer's disease: Impact of a training program. *Acta Neurologica Scandinavica* 1997;95(3): 152-157.
31. Hofmann, M., Hock, C., Kuhler, A., & Muller-Spahn, F. Interactive computer-based cognitive training in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Psychiatric Research* 1996;30: 493-501.
32. Mitchum, C., & Berndt, R. The cognitive neuropsychological approach to the treatment of language disorders. *Neuropsychological Rehabilitation* 1995; 5(1/2): 1-16.
33. Morris, R. G., & Kopelman, M.D. The memory deficits in Alzheimer-type dementia: A review. Special Issue: *Human Memory. Quarterly Journal of Experimental Psychology: Human Experimental Psychology* 1986; 38: 575-602.
34. McKhann, G. D., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., Stadlan, E., M. 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.
35. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistic manual of mental disorders* (4th edn) . American Psychiatric Association, Washington, DC, 1994.
36. Folstein M.F, Folstein S.E, McHugh P.R. Mini-Mental State, a practical method for grading cognitive states of patients for the clinician. *J Psychiatric Res*, 1975; 12: 189-198.
37. Fountoulakis N.K., Tsolaki M., Chanzi H., Kazis A. Mini Mental State Examination (MMSE) in Greece. *American Journal Alzheimer's Disease and Other Dementias* 2000 ;15 :342-346.
38. Hachinski, V., Iliff, L., Zihkla, E., Du Boulay, G.H., McAllister, V. L., Marshall, J., Russell, R.W., & Symon, L. Cerebral blood flow in dementia. *Archives of Neurology* 1975; 32: 632-637.
39. Hamilton, M. A Rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1960;23: 23-56.
40. Hughes, C. P., Berg, L., Danziger, W., Cohen, L. A., & Martin, R. L. A new clinical scale for the staging of dementia. *British Journal of Psychiatry* 1982;140: 566-72.
41. Kaplan, E., Goodlass, H., Weintraub, S., & Segal, O. *Boston Naming Test*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1983.
42. Howard, D., & Patterson, K. *The Pyramids and Palm Trees*. Thames Valley Test Company, Bury St Edmunds, 1992.
43. Kay, J., Lesser, R., & Coltheart, M. *Psycholinguistic Assessments of Language Processing in Aphasia*. Lawrence Erlbaum Associates, UK, 1992.
44. Wilson, B., Clare, L., Baddeley, A., Cockburn, J., Watson, P., & Tate, R. *The Rivermead Behavioural Memory Test*. Thames Valley Test Company, 1998.
45. Grant, D., Berg, E. *Wisconsin Card Sorting Test*. Thames Valley Test Company.
46. Goodglass, D. and Kaplan, E. *The assessment of aphasia and related disorders* Leaf and Febinger, Philadelphia, 1983.

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
internationalconference@alz.org

The 9th International Conference on

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

Experts Unite for World's Largest Alzheimer Research Conference

Come to a meeting of the world's best scientific minds - the leading international research forum on dementia. Join your colleagues at hundreds of sessions exploring scientific solutions to one of the gravest public health challenges facing our global community.

The scientific program will include more than 2,000 recognized experts and new voices representing a wide spectrum of fields in dementia research.

Together we will explore:

- Epidemiology and risk factors
- Genetics and genetic testing
- Diagnosis and biomarkers
- Neuropathology and imaging
- Molecular and cellular biology
- In vivo and vitro models
- system
- Established and experimental therapeutics
- Brain-behavioral relationships
- Evidence-based patient management and social-behavioral research
- Ethical issues in dementia care

**Mark your calendars for July 17-22, 2004,
and don't miss this premier conference!**

Join Us in Philadelphia

Philadelphia brims with history, big-city activity, and hometown charm. You will discover award-winning restaurants and taverns, 18th century architecture, museums shopping, entertainment, boating, and world-renowned performing companies.

The 9th International Conference will be held at the Pennsylvania Convention Center, a sophisticated, centrally located modern facility that incorporates the renovated 19th century Reading Railroad Terminal. Hotel accommodation are within easy walking distance of the Convention Center and near Philadelphia's historic waterfront district.

In your free time, study U.S. history at Independence National Park, home to the Liberty Bell and Independence Hall. Tempt your senses with a stroll through the Reading Terminal Market or the Italian Market. Enjoy a trolley or carriage ride, cruise the Delaware River on a scenic boat tour, or take one of the many available walking tours for an overview of this hospitable city.

Sunday, July 18, 2004

Welcome Reception

Join us at the brand-new National Constitution Center as the Alzheimer's Association welcomes you to Philadelphia and the research conference. This new museum holds over 100 interactive and multimedia exhibits and offers spectacular views of independence Hall.

For More Information
Independence Visitor Center
1.800.537.7676
www.gpphila.com

Alzheimer's Disease and Related Disorders

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, Indiana, 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

Important Details

Abstract Submission

Beginning in September 2003, information about submitting abstracts will be available on-line. Abstract will be solicited for both oral and poster presentation on all aspects of Alzheimer's disease and related disorders, including epidemiology, genetics, molecular and cellular biology, pathology, neuroimaging, experimental therapeutics and evidence-based patient management and social-behavioral research.

Important Dates

On-line submission: November 1, 2003 to February 2, 2004. Submit abstracts electronically at: www.alz.org/internationalconference
Notification date: March 2004
Registration book available: January 2004

General Information

Detailed registration, hotel, and travel information for the 9th International Conference will be available in January 2004.

Registration fee is (U.S.) \$595.

Continuing medical education credit will be available.

For More Information

1.312.335.5813
www.alz.org/internationalconference
internationalconference@alz.org

Exhibitors

Exhibitors will include pharmaceutical companies displaying information about current and investigational therapies; print and electronic publishers of scientific resources; and governmental and non-governmental agencies.

The Alzheimer's Association invites you to generate new and untapped leads, meet your customers face-to-face, and establish your brand to a qualified scientific market of more than 5,000 Alzheimer researchers.

For More Information:

A.Fassano & Company
1.856.251.0236
Warren_Plank@afassanoco.com

Sponsors

The Alzheimer's Association gratefully acknowledges the generous support of our sponsors.

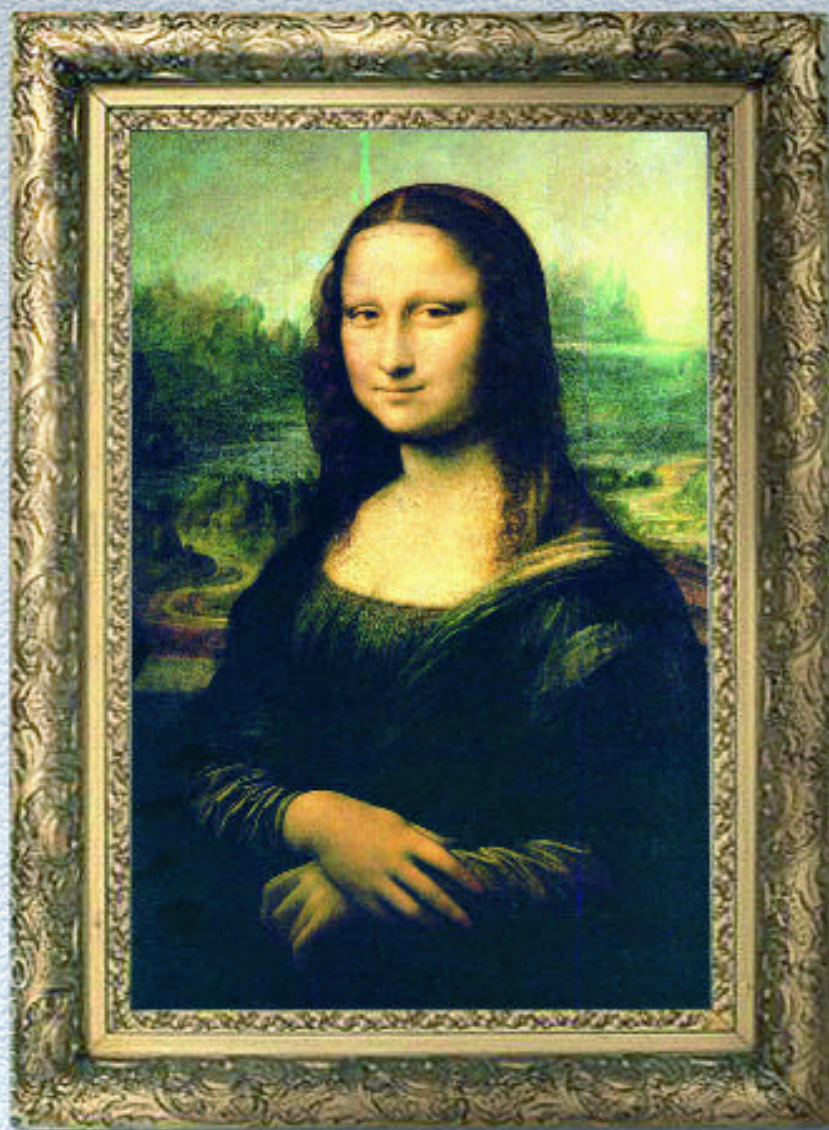
Premier Level Sponsor



For More Information

Christopher Wieland
1.312.335.5778
Christopher.Wieland@alz.org

Preserving the smile
throughout the ages.
The Original.



Gerovital® H3
Aslavital®

THE ORIGINAL



SICOMED S.A.
Theodor Pallady 50, 3rd district,
Bucharest, ROMANIA
Phone/Fax: +4021 343 5674
www.sicomed.ro
www.romaniagerovital.ro

Recomandări pentru autori

Formatul manuscrisului

Manuscrisele pot fi trimise prin e-mail sau poștă. Acceptăm floppy-discuri format 3,5 inch IBM-PC sau CD-uri. Manuscrisul trebuie să fie sub formă de text ASCII pur sau MS Word 6.0 sau variantă superioară. Prima pagină trebuie să conțină titlul articolului, numele complet al autorilor, cel mai important grad academic relevant, instituțiile la care aceștia sunt afiliați precum și adresa actuală a fiecărui autor. Se va specifica autorul care se ocupă cu corespondența, adresa sa de e-mail, numerele de telefon și fax și, dacă manuscrisul a fost prezentat oral în cadrul unei întruniri, numele organizației, locul și data prezentării.

Prima utilizare a unei abrevieri trebuie precedată de numele complet. Sunt de preferat denumirile generice ale medicamentelor. Dacă se folosește o denumire comercială, aceasta trebuie scrisă între paranteze după numele generic, documentată în subsol cu numele și adresa furnizorului. Notele de subsol vor fi inserate la intervale potrivite.

Fișierele MS Word *nu* trebuie să conțină fotografii, desene sau grafice; acestea vor fi trimise ca fișiere separate, indicând în fișierul MS Word locul unde trebuie inserate. Desenele sau graficele nu sunt acceptate în format MS Word.

Nu folosiți rânduri libere între paragrafe. Nu folosiți „tabs” sau spații suplimentare la începutul unui paragraf sau pentru elementele unei liste. Nu indentați rândurile la bibliografie. Dezactivați spațiul dintre rânduri. Dezactivați despărtirea în silabe. Nu specificați împărțirea paginilor, numerotarea paginilor sau note în partea superioară a paginii. Nu specificați formatare pentru font.

Trebuie avut grijă la introducerea cifrei „unu” (1) și literei „l” mic (l), precum și la „zero” (0) și „o” mare (O).

Caracterele nonstandard (litere grecești, simboluri matematice etc.) trebuie codificate corespunzător de-a lungul textului. Sunteți rugați să faceți o listă cu astfel de caractere împreună cu codul folosit.

Figurile și tabelele

Figurile care însoțesc articolele sunt binevenite. Este încurajată inserarea de figuri color. Graficele trebuie intitulate și numerotate în ordine crescătoare conform referirilor din text. Tabelele trebuie să fie explicate în text.

Pe o pagină separată vor fi furnizate scurte legende descriptive. Legendele figurilor publicate anterior trebuie să cuprindă referiri complete la publicația originală, cu precizarea dreptului de autor. Sunt necesare copii după permisiunea editorului și autorului pentru folosirea figurilor. Tabelele, fotografiile și figurile trebuie trimise în unul din următoarele formate: TIFF, EPS sau AI. Nu sunt acceptate fișiere JPEG sau GIF. Tabelele pot fi trimise și ca fișiere MS Word sau MS Excel. Acceptăm de asemenea și fișiere Corel Draw.

Rezoluția ilustrațiilor, graficelor și fotografiilor trebuie să fie de cel puțin 300 dpi.

Revizuirea manuscriselor

Toate documentele sunt pasibile de revizuire editorială. Editorii vor decide dacă un document este potrivit pentru profilul editorial al revistei.

Articolele conținând material original sunt acceptate pentru

studiere considerându-se că au fost trimise doar revistei. Autorii trebuie să obțină toate accepturile și aprobările necesare înaintea trimiterii articolelor.

Redacția își rezervă dreptul da a opera revizuirii editoriale înaintea publicării.

Toate manuscrisele vor fi analizate imediat și se va face tot ceea ce este posibil pentru a informa autorii despre statutul lor în termen de 60 de zile.

Cuvintele cheie

Pentru a putea realiza indexarea, este esențială o listă de 3-10 cuvinte cheie.

Rezumatul

Autorii trebuie să furnizeze un rezumat constând dintr-un paragraf (100-150 de cuvinte) ce sintetizează punctele principale ale articolului. În rezumat trebuie punctate clar obiectivele, metodele folosite, rezultatele principale și concluziile studiului.

Bibliografia

Referințele trebuie citate în text în ordine, prin numere în ordine crescătoare. Referințele trebuie citate în text prin numere arabe superscript.

Fiecare referire trebuie să conțină numele tuturor autorilor. Numele revistelor vor fi abreviate conform Index Medicus.

Nr., numele autorilor, titlul articolului. *Revista Anul*; ediția: paginile [pentru articole din reviste].

Nr., numele autorilor, titlul articolului. În: numele editorilor, *titlul cărții*. Locul unde a fost publicată: Editura, Anul: paginile [pentru cărți editate].

Nr., numele autorilor, titlul cărții.
Locul unde a fost publicată: Editura,
Anul [pentru monografii].

Exemple:

5. 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 [pentru articole din reviste].
6. Benton A., Tranel D., „Visuoperceptual, Visuospațial, and Visuoconstrucție Disorders”. In: Heilman K.M. and Valenstein E., editori, *Clinical Neuropsychology*. Oxford University Press, 1993: 195-212 [pentru cărți editate].
7. Luria A., *The Working Brain*. New York: Basic Books, 1974 [pentru monografii].

Reprinturi

Douăzeci de exemplare ale fiecărui articol (gratuite) vor fi trimise autorului. Pentru reprinturi suplimentare, vă rugăm să contactați biroul editorial: office@brainaging.ro

Drepturile de autor:

Autorii ce trimit lucrări trebuie să știe că, dacă manuscrisul este acceptat pentru publicare, drepturile de autor pentru articol, incluzând dreptul de a reproduce articolul sub orice formă și pe orice suport, va fi atribuit exclusiv Editurii.

Trimiterea articolului de către autor implică acordul automat al acestuia pentru atribuirea exclusivă a dreptului de autor Editurii L.S. Enia, dacă și când manuscrisul este acceptat pentru publicare.

Lucrarea nu va fi publicată în altă parte, indiferent de limbă, fără acceptul scris al Editurii. Nici un fel

de material publicat în revistă nu poate fi stocat pe microfilm sau videocasete sau baze de date electronice fără acceptul scris prealabil al Editorului.

Varia

Se impune ca revista să primească manuscritele cât mai devreme față de termenul limită posibil. Această cerință este impusă de durata procesului editorial (revizuire, returnare la editor, editare, tehnoredactare, corectură și tipărire). Toate manuscritele trebuie trimise cât mai curând posibil. Vom informa autorul când articolul va fi publicat.

Revista se așteaptă ca autorii să dezvăluie orice asociere comercială sau financiară ce ar putea cauza un conflict de interese legat de articolul publicat. Toate resursele financiare folosite pentru susținerea lucrării trebuie menționate în pagina titlu.