

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 Hogăș, 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.**

THE SECOND INTERNATIONAL CONFERENCE OF BRAIN AGING..... 3

Articole originale

Cimetidina, antagonist al receptorului histaminic H₂, activează microgliile la șoarecii transgenici APP+PS1 5

Megha U. Ambegaonkar, Anand S. Nagle, John C. Breitner, Jason Deleon, Jennifer Alamed, Nedda Wilson, Dave Morgan, Marcia N. Gordon

Profile ale exprimării citokinelor și beta amiloidului în salivă, markeri recunoscuți pentru boala Alzheimer probabilă 13

Paolo Prolo, Francesco Chiappelli, Scott Richard Harper, Negoita Neagos, Milan Fiala, Enzo Grasso, Fiorella Mondino, Maria Gabriella Rosso, Fausto Fanto, Rosa Gabriella Masera, Maria Luisa Sartori, Andrea Dovio, Alberto Angeli

Creșterea 4-hidroxi-2-nonenal, un produs final important al peroxidării lipidelor, în creierul a două linii murine cu îmbătrânire accelerată, SAMP8 și SAMP10 23

Xuemin Ye, Jae Il Kim, Harry C. Meeker, Piotr B. Kozłowski, Yong Sun Kim, Richard Rubenstein, Richard I. Carp

Recenzii

Deficitul cognitiv lejer: predictorii funcționali pentru progresia spre boală Alzheimer 31

Michael Borrie, Matthew Smith, Jennie Wells

Elemente distinctive și strategii terapeutice pentru demențele asociate parkinsonismului 38

Sally Elizabeth Bashford, Adrian Wilson

Intervenții non-farmacologice pentru pacienții cu demență și îngrijitorii acestora 47

Magda Tsolaki

Imagistică - Prezentare de caz

Aspecte RMN în boala Wilson 58

George Iana, Adina Ioana Chiriță, Silviu Mănescu

Scale de diagnostic

Utilizarea resurselor în demență: RUD Lite^c 62

Anders Wimo, Bengt Winblad

Recomandări pentru autori71

Consiliul științific



Sweden 	Agneta Nordberg Jan Hillert Jan Näslund Kaj Blennow	Lars Bäckman Lars Olson Lars-Olof Wahlund Laura Fratiglioni Richard Cowburn
US 	Eliezer Masliah Steven deKosky Steven Ferris Dave Morgan	John Morley Lon Schneider Peter J. Whitehouse John Hardy
UK 	Alan Sinclair Emil C Toescu Gordon Wilcock	Martin Rossor Raj Kalaria Simon Lovestone
Ireland 		Robert Elsner
Germany 		Harald Hampel Lutz Fröllch
Switzerland 		Ezio Giacolini Thomas Dierks
Denmark 		Gunhild Waldemar
Netherlands 		Philip Scheltens
Poland 		Marla Barcikowska
India 		Vijay Chandra
Slovakian Republic 		Michal Novak
Singapore 		Berry Halliwell Ng Tze Pin
Greece 		John Mantas Magda Tsolaki
Romania 	Florina Cristescu Ion (Jan) Hurjul Ioan Romoșan Constantin Popa Alexandru Șerbănescu Constantin Bălăceanu Stolnici	Cătălina Tudose Tudor Udristoiu Ovidiu Băjenaru Della Mut Popescu
Finland 		Hilkka Soininen Irina Alafuzoff
Canada 		Howard Feldman Remi Quirion Claudio Cuello
France 	André Delacourte Bruno Vellas Françoise Forette	Jean-Marc Orgogozo Pierre Jean Ousset
Spain 		Jesús Avila
Italy 		Sandro Sorbi Patrizia Mecocci Gianluigi Forloni
Australia 		Anthony Jorm Collin L. Masters Henry Brodaty
Israel 		Daniel Michaelson Hiliet Pratt Michael Davidson
United Arab Emirates 		Abdu Adem
Japan 		Masatoshi Takoda Akihiko Takashima Takeshi Tabira
China 		Jianzhi Wang Li Lin
Thailand 		Prasert Boongird
Russia 		Alexej Olovnikov Valeria Strelots
Ukraine 		Natalia Batchinskaya

THE SECOND INTERNATIONAL CONFERENCE OF BRAIN AGING

- The South-East European Society on Brain Aging

INTERNATIONAL TRAINING COURSE OF BRAIN AGING

October 13 - 16, 2005, Seifenfabrik Veranstaltungszentrum - Graz - Austria

Dragi colegi și prieteni,

În numele "Ana Aslan" International Academy of Aging și The South-East European Society on Brain Aging, ne face o deosebită plăcere să vă invităm la cea de a II-a Conferință Internațională de Brain Aging și Cursul Internațional de Brain Aging, ce vor avea loc în Graz, Austria, în perioada 13 — 16 octombrie 2005.



Prof. Bengt Winblad, MD, PhD

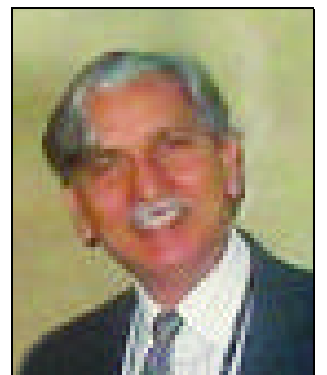


Prof. Assoc. Dr. Luiza Spiru

Întâlnirea va găzdui numeroși vorbitori, renumiți profesori din țară și străinătate precum: Bengt Winblad, MD, PhD — Suedia, Khalid Iqbal, PhD — SUA, Gunhild Waldemar, MD, PhD — Danemarca, Matti Viitanen, MD, PhD — Suedia, Ioan Romoșan, MD, PhD — România, Luiza Spiru, MD, PhD — România etc.

Ținta acestei întâlniri este de a pregăti medici din Europa, în special din țări sud-est europene, pentru a diagnostica și trata din stadii incipiente **Boala Alzheimer și alte demențe înrudite**, precum și pentru a aborda cu profesionalism cazurile de demență.

Intenționăm să încurajăm participanții să beneficieze de informațiile oferite în cadrul acestei întâlniri, în domeniul îmbătrânirii, desfășurată la un nivel înalt profesional, ce va reuni **geriatri, neurologi, psihiatri, medici generalişti, cercetători precum și personal implicat în îngrijirea pacienților diagnosticați cu demență.**



Prof. Khalid Iqbal, PhD

Vom fi onorați de participarea dumneavoastră la această manifestare științifică cu postere și prezentări orale, în limita programului internațional stabilit.

Vă așteptăm la Graz, în octombrie 2005!

Bengt Winblad, M.D., Ph.D.

Luiza Spiru, M.D., Ph.D.

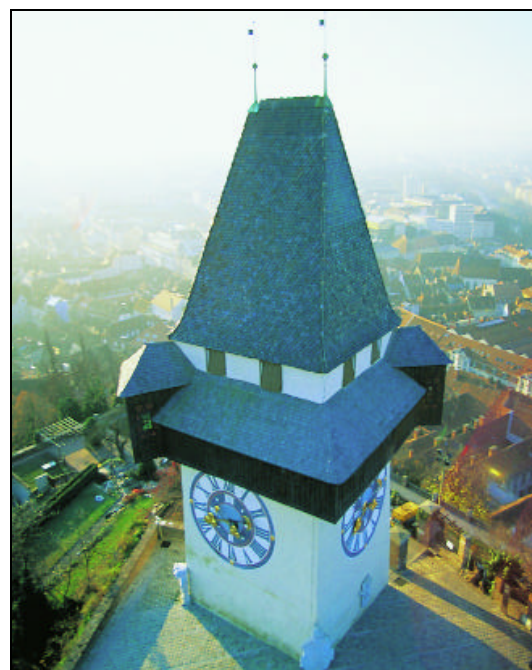
Khalid Iqbal, Ph.D.

THE SECOND INTERNATIONAL CONFERENCE OF BRAIN AGING
The South - East European Society on Brain Aging
INTERNATIONAL TRAINING COURSE OF BRAIN AGING

Seifenfabrik Veranstaltungszentrum Graz Austria – October 13 - 16, 2005

Taxe de participare

Forma de participare	Înscriere până la 31 iulie 2005	Înregistrare după 1 august 2005 la Conferința Brain Aging
Participare full	€ 300	€ 350
Prezentator al unei comunicări orale sau un poster (după acceptarea lucrării)	€ 200	€ 250
Student, tânăr specialist (limita de vârstă 35 de ani, cu scrisoare de recomandare)	€ 100	€ 150



Cimetidina, antagonist al receptorului histaminic H2, activează microgliile la șoarecii transgenici APP+PS1

Megha U. Ambegaonkar MD¹, Anand S. Nagle, MS², John C. Breitner, MD, MPH¹, Jason Deleon, BS¹, Jennifer Alamed, BS¹, Nedda Wilson, BS¹, Dave Morgan, PhD¹, Marcia N. Gordon, PhD^{1,2}

¹Department of Pharmacology, Alzheimer's Research Laboratory, University of South Florida, Tampa, Florida, 33612.

²Geriatric Research Education and Clinical Center, VA Puget Sound Health Care System and Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, University of Washington, Seattle, WA, 98108.

Rezumat

Mai multe studii epidemiologice au evidențiat o relație inversă între folosirea antagonistului receptorului histaminic H2 și boala Alzheimer. Șoarecii transgenici APP+PS1 prezintă depuneri de amiloid și dezvoltă tulburări cognitive asemănătoare celor din boala Alzheimer. Ca urmare, noi am supus unui regim pe bază de cimetidină, antagonist al receptorului H2, șoarecii transgenici și nontransgenici din aceeași generație, cu vârste între 3 și 15 luni. Cimetidina nu a influențat tulburările mnezice ale șoarecilor transgenici, dar a determinat o ușoară reducere a performanței la labirintul în „Y”, atât la animalele transgenice cât și la cele normale din aceeași generație. De asemenea, administrarea de cimetidină nu a reușit să modifice depozitele de amiloid evidențiate prin imunohistochimie pentru Aβ, colorație cu roșu de Congo sau colorație Thioflavine S la animalele transgenice, dar a crescut semnificativ activarea microglială asociată cu depozitele de amiloid, conform determinărilor prin imunohistochimie pentru CD45 și CD11b. Aceste modificări nu au fost evidențiate în cazul șoarecilor nontransgenici tratați cu cimetidină. În urma acestor observații, am concluzionat că, dacă antagoniștii receptorului histaminic H2 au un rol în profilaxia bolii Alzheimer, mecanismul ce stă la baza acestui efect este independent de depunerea de amiloid.

Cuvinte cheie: Cimetidină, amiloid, microglia, receptor-H2, șoarece transgenic APP

Introducere

Boala Alzheimer (BA) este o maladie neurodegenerativă progresivă caracterizată prin prezența plăcilor senile compuse în principal din complexe proteice de amiloid Aβ ce formează agregate fibrilare¹. Pierderea sinapselor, aglomerările neurofibrilare intracelulare, nevritele distrofice și moartea neuronală sunt elemente histopatologice adiționale ale BA². Se pare că depozitele de Aβ provoacă un răspuns inflamator, posibil prin activarea complementu-

lui pe cale directă³. Dovezile histologice ale acestui răspuns inflamator constau în activarea microgliilor asociate plăcilor senile din BA.

Mai multe studii epidemiologice^{4,5} au evidențiat o relație inversă între administrarea antagonistilor receptorului histaminic H2 și riscul de BA. Cimetidina, un antagonist al receptorului H2 non-tioureic, este un medicament folosit pe scară largă pentru tratamentul hipersecreției gastrice acide și patologiei duodenale⁶. Cimetidina traversează bariera hematoencefalică⁷ iar concen-

trația ei poate fi măsurată atât în creier (Kendall și colab., 1980, Smith și colab., 1980) cât și în lichidul cefalorahidian⁸.

Mecanismele prin care blocanții H2 ar putea asigura protecție în fața BA sunt incerte. O posibilă acțiune ar fi reducerea ratei de formare a depozitelor de Aβ în SNC. Șoarecele transgenic APP+PS1 este un model bine studiat în ceea ce privește depunerea de Aβ⁹. Pe măsură ce îmbătrânesc, la acești șoareci apar plăci de amiloid, nevrite distrofice, activare microglială și tulburări

#Adresa pentru corespondență: Marcia N. Gordon, 12901 Bruce B Downs, MDC 9, Tampa, FL 33612.

Tel: 1-813-974-9931, Fax:1-813-974-2565. E-mail: mgordon@hsc.usf.edu

mnezice¹⁰⁻¹². Noi am dovedit că tratamentul șoarecilor dublu transgenici APP+PS1 cu cimetidină timp de 12 luni (administrată prin intermediul apei de băut) provoacă o creștere semnificativă a nivelului activării microgliale, fără modificarea depunerii de amiloid.

Metode

Modelul animal

Șoareci transgenici APP Tg2576¹³ au fost hibridați cu șoareci din linia 5.1 PS1¹⁴ în urmă cu mai mulți ani pentru a obține un model murin dublu transgenetic APP+PS1 pentru depunerea de amiloid¹⁵. Am folosit astfel de șoareci dublu transgenici APP+PS1 și șoareci nontransgenici din aceeași generație rezultați din două cohorte. La începutul studiului, șoarecii aveau vârsta de 3 luni. Animalele au fost grupate în cuști având hrană și apă ad libitum. Toți șoarecii au primit fie lichid vehicul (apă deionizată) fie cimetidină (hidroclorură de cimetidină U.S.P. soluție orală 60 mg/ml, TEVA Pharmaceuticals, Sellersville, PA) în apa de băut, pentru o perioadă de 12 luni. Consumul de apă nu a fost afectat de prezența cimetidinei și recipientii au fost schimbați de două ori pe săptămână. S-a început cu o doză de cimetidină de aproximativ 5 mg/ml în prima săptămână, crescând cu 5 mg/ml în fiecare săptămână, până la un maximum de aproximativ 40 mg/ml pentru femele și 50 mg/ml pentru masculi (pentru a contracara diferența cunoscută între sexe în ceea ce privește metabolismul cimetidinei). Toți șoarecii au fost cântăriți inițial de două ori pe săptămână pentru a monitoriza efectele medicamentului iar apoi săptămânal după stabilizare. Nu s-au observat diferențe de greutate între grupurile tratate cu lichid de vehicul sau cimetidină. La vârsta de 14 luni s-au efectuat testări privind efectele comportamentale ale tratamentului cu cimetidină, după efectuarea acestor teste șoarecii fiind sacrificați la vârsta de 15 luni. Deși am folosit repartizarea

pe grupuri pentru a distribui aproximativ 9-10 șoareci în fiecare grup de genotip/tratament, variația aleatorie și moartea au avut ca rezultat un lot final de 7 pentru șoarecii nontransgenici tratați cu lichid vehicul, 7 pentru cei nontransgenici tratați cu cimetidină, 10 pentru cei transgenici tratați cu lichid vehicul și 5 pentru șoarecii transgenici tratați cu cimetidină.

Testarea comportamentală

S-au efectuat două teste de coordonare motorie (performanța la bârnă - „balance beam” - și proba cu umerășul - „coat hanger test”), labirintul în „Y” („Y maze”) pentru memoria recentă și labirintul cu apă cu brațe radiale („radial arm water maze”) pentru orientare spațială și memorie. Procedurile detaliate de efectuare a acestor teste au fost publicate anterior^{11,12,16,17}. Testele „coat hanger” și „balance beam” au măsurat timpul cât șoarecii au rămas suspendați de un umerăș de sârmă (mulți șoareci s-au cățărat până la unghiul umerășului sau s-au ridicat în labele posterioare) sau, respectiv, pe o bârnă îngustă de lemn. Aceste teste au fost repetate de trei ori pentru fiecare șoarece în parte, iar pentru a obține o singură valoare s-a făcut media timpilor obținuți.

„Y maze” este un labirint cu trei brațe (notate cu A, B și C), cu unghiuri egale între acestea. Șoarecii au fost inițial așezați într-una din ramuri; s-a înregistrat secvența și numărul de intrări în fiecare dintre cele 3 ramuri într-un timp definit, de 8 minute. S-a înregistrat procentajul de triade în care au fost parcurse toate ramurile (ABC, CAB sau BCA dar nu BAB etc.), ca o alternativă pentru estimarea memoriei recente (șoarecii ar fi teoretic motivați să exploreze ramurile necunoscute, nevizitate cu ocazia ultimelor două alegeri). Numărul total de permutări este numărul de intrări minus 2.

„Radial arm water maze” este un labirint cu 6 brațe plasat în apă, în acest mod rezultând canale pentru înot. La capătul unuia dintre canale

se află o platformă scufundată aproape de suprafață. În fiecare zi șoarecele încearcă să descopere localizarea platformei (alta în fiecare zi), din 5 încercări de câte 60 secunde fiecare (4 încercări consecutive și a cincea la 30 de minute distanță). Fiecare încercare începe dintr-un alt braț (făcând testul relevant pentru memoria spațială, prin necesitatea utilizării de indicii din afara labirintului) și în fiecare zi platforma este dispusă la nivelul altui braț. S-a măsurat în fiecare zi numărul de intrări greșite (erori). Șoarecii au fost antrenați pentru sarcină timp de 10 zile; în cazul șoarecilor nontransgenici, la sfârșitul perioadei de testare, observându-se o stabilizare a performanței. Deși trebuia făcută media ultimilor trei zile de testare, s-au folosit numai zilele 8 și 10 datorită zgomotelor puternice produse lângă camera de testare (în aceea zi, o echipă de muncitori executa lucrări de construcție) ce au deranjat mare parte din ziua 9 (datele din ziua 9 au fost eliminate).

Histopatologie

În ziua sacrificării, șoarecilor li s-a administrat o supradoză de 100 mg/kg pentobarbital (Nembutal soluție sodică, Abbott Laboratories, North Chicago IL) și perfuzați intracardiac cu 25 ml clorură de sodiu 0,9%. Creierile au fost extrase rapid și fixate prin imersie în paraformaldehidă 4% proaspăt preparată și tamponată cu fosfat până la un pH de 7,4. După 24 de ore de fixare creierile au fost incubate secvențial în zaharoză 10%, 20% și 30% (câte 24 de ore în fiecare soluție) pentru crioprotecție. S-au efectuat secțiuni seriate cu grosimi de 25 μm utilizând un microtom de clivaj; secțiunile au fost păstrate la 4°C în fosfat Dulbecco tamponat salin cu sodiu azidă pentru prevenirea dezvoltării florei microbiene. Au fost alese opt secțiuni provenind de la distanțe de câte 600 μm care au fost colorate prin metode imunohistochimice specifice pentru microglii activate

folosind CD45 (Serotec, Raleigh, NC, 1:3000) și CD11b (Serotec, Raleigh NV, 1:3000) și pentru Aβ (anticorpi policlonali de iepure furnizați de Paul Gottschall, USF, Tampa, FL, USA). Pentru colorațiile imune unele secțiuni care nu au fost tratate cu anticorpi au servit la evaluarea unor reacții imunohistochimice nespecifice. Alte secțiuni au fost colorate cu roșu de Congo și Thioflavine S conform protocoalelor standard.

Rezultatul reacțiilor histochemice a fost evaluat utilizând un program de analiză a imaginilor asistat de computer (Image Pro Plus, MediaCybernetics, Silver Spring, MD) la nivelul cortexului frontal și hipocampului, bilateral. Pentru toate secțiunile provenite dintr-o anumită regiune de la același șoarece s-a calculat media (pentru a obține o singură valoare pentru acel subiect). Datele sunt exprimate în procente de suprafață tisulară pozitivă pentru acea colorație.

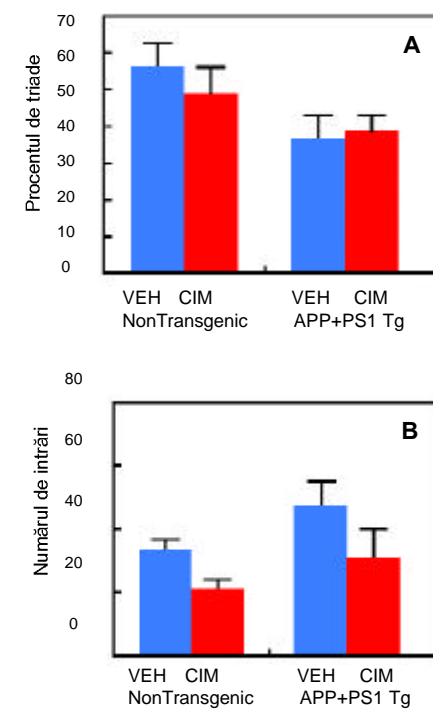
Pentru evaluarea posibilităților diferite legate de tratament, rezultatele comportamentale și măsurătorile histochemice ale fiecărui subiect au fost analizate prin metoda ANOVA folosind programul Stat View versiunea 5.0.1 (SAS Institute Inc, Cary, NC) și apoi comparația mediilor LSD Fischer.

Rezultate

Testele comportamentale

Efectele cimetidinei asupra testelor comportamentale utilizate în studiu au fost reduse. În cazul labirintului în Y, memoria de scurtă durată măsurată prin procentul de alternare a triadelor a fost semnificativ mai slabă la șoarecii transgenici ($F_{1,26} = 4,6$; $P < 0,05$), dar nu s-a evidențiat un efect semnificativ în urma tratamentului cu cimetidină sau o interacțiune semnificativă între tratamentul cu cimetidină și genotip (Figura 1A). La înregistrarea numărului de intrări în ramurile labirintului Y, o măsură a activității, s-a observat o reducere semnificativă la grupurile tratate cu

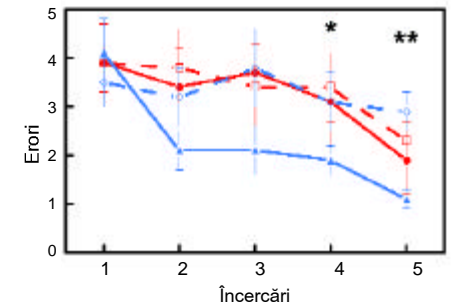
Figura 1. Performanța la labirintul în „Y” pentru șoarecii transgenici și nontransgenici tratați cu cimetidină sau lichid de vehicul. Șoarecii au fost introduși într-un labirint în Y timp de 8 minute; au fost înregistrate secvența și numărul intrărilor în brațele labirintului. Procentul de triade ce au inclus toate cele trei brațe este prezentată în graficul A. Numărul total de intrări este prezentat în graficul B. „VEH” (barele albastre) reprezintă șoarecii tratați cu vehicul. „CIM” (barele roșii) sunt șoarecii tratați cu cimetidină. „Tg” indică șoarecii transgenici. Se observă un efect semnificativ al genotipului în graficul A și un efect semnificativ al tratamentului în graficul B (vezi rezultatele). Valorile prezentate reprezintă media ± s.e.m.



cimetidină ($F_{1,26} = 4,5$; $P < 0,05$), dar nici un efect legat de genotip sau interacțiuni între genotip și tratamentul cu cimetidină (Figura 1B).

În cazul labirintului cu brațe radiale scufundate sub apă, în ultimele două zile consecutive de antrenament, nu s-au evidențiat efecte globale semnificative ale genotipului sau cimetidinei în ceea ce privește memoria spațială (Figura 2). Cu toate acestea, considerând doar șoarecii tratați cu lichid de vehicul, șoarecii transgenici au făcut semnificativ mai multe erori decât cei nontransgenici la proba 4 ($F_{1,15} = 4,8$;

Figura 2. Performanța la labirintul cu apă și brațe radiale în cazul șoarecilor transgenici și nontransgenici tratați cu cimetidină sau lichid de vehicul. Șoarecii au fost testați într-un labirint acvatic cu brațe radiale. Datele prezentate sunt media zilelor 8 și 10 (ziua 9 a fost eliminată; vezi textul). Intrările incorecte sunt reprezentate ca erori. Liniile continue și simbolurile pline sunt pentru șoarecii nontransgenici iar liniile punctate și simbolurile necolorate sunt pentru șoarecii transgenici. Șoarecii tratați cu lichid de vehicul sunt reprezentați cu albastru iar cei tratați cu cimetidină cu roșu. Valorile reprezintă media ± s.e.m. * $P < 0,05$ și ** $P < 0,02$ pentru șoarecii transgenici comparativ cu cei nontransgenici tratați cu lichid de vehicul (liniile albastre).



$P < 0,05$) și proba 5 ($F_{1,15} = 6,9$; $P < 0,02$). Lipsa influenței genotipului la șoarecii tratați cu cimetidină este asociată cu performanța ușor superioară în cazul șoarecilor transgenici și ușor inferioară în cazul celor nontransgenici. Astfel, nu tragem nici o concluzie din observația că tratamentul cu cimetidină a eliminat efectul transgenic evidențiat la șoarecii tratați cu lichid de vehicul.

Am analizat și performanțele șoarecilor la testele cu bârnă și umerășul, la care șoarecii transgenici au de obicei rezultate slabe¹⁷. La ambele teste șoarecii transgenici au avut performanțe semnificativ mai slabe comparativ cu cei nontransgenici ($P < 0,001$), fără un beneficiu detectabil consecutiv tratamentului cu cimetidină (Tabelul 1).

Studii histopatologice

La vârsta de 15 luni, șoarecii au fost sacrificați iar țesutul cerebral a fost prelucrat în vederea examenelor histopatologice. Pentru determinarea amiloidului s-au analizat doar

Tabelul 1. Coordonarea motorie la șoarecii tratați cu cimetidină sau lichid de vehicul.

Testul	Nontransgenic		Transgenic	
	Vehicul	Cimetidină	Vehicul	Cimetidină
Coat Hanger	40,9 + 4,8	34,7 + 6,9	16,8 + 3,1	15,9 + 3,6
Balance Beam	29,2 + 9,8	24,8 + 10,3	3,7 + 0,5	3,0 + 0,1

Valorile reprezintă timpul în secunde. Media ± S.E.M.

șoarecii transgenici. Nu am descoperit efecte ale tratamentului cu cimetidină asupra încărcării cu Aβ în hipocamp sau în cortexul anterior (Tabelul 2). Similar, nu am descoperit efecte ale cimetidinei decelabile prin colorațiile cu roșu de Congo sau Thioflavine-S (Tabelul 2).

Cimetidina a determinat o activare microglială semnificativă la șoarecii APP+PS1. O micrografie ce demonstrează acest efect pentru markerul microglial CD45 este prezentată în Figura 3, unde pigmentarea microglială la șoarecii tratați cu lichid de vehicul (imaginea 3A, C) este mai puțin intensă decât la șoarecii tratați cu cimetidină (imaginile 3B, D), atât în cortexul anterior (imaginile 3A, B) cât și în hipocamp (imaginile 3C, D). Când s-a măsurat aria ocupată de produsul de reacție, s-a descoperit o creștere de aprox. 80% atât la nivelul cortexului anterior ($P < 0,03$) cât și la nivelul hipocampului ($P < 0,01$) la șoarecii care au primit cimetidină (figura 4). Această creștere a fost în mare măsură și urmărind un al doilea marker microglial pentru

antigenul CD11b (anticorp mac-1; Figura 5). Aria ocupată de colorația produsului de reacție s-a dublat în cortexul anterior ($P < 0,001$). Deși s-a înregistrat o tendință de creștere a acestui marker și în hipocamp la animalele tratate cu cimetidină, aceasta nu a fost semnificativă statistic ($P = 0,09$). Intensificarea colorației celulelor gliale a fost limitată la microglii, întrucât nu s-au evidențiat modificări de colorație pentru markerul astrocitar GFAP la acești șoareci (Tabelul 2). Mai mult, cimetidina nu a modificat nici un marker al celulelor gliale la șoarecii nontransgenici tratați pentru aceeași perioadă de timp cu cimetidină (Valorile pentru CD45 sunt: Cortex CTL=0,09±0,02, CIM=0,09±0,03; Hipocamp CTL=0,11±0,02, CIM=0,08±0,0; valorile pentru CD11b sunt: Cortex CTL=9,22±2,3, CIM=10,2±2,9; Hipocamp CTL=14,2±1,7, CIM=16,5±2,1; valorile pentru GFAP Cortex CTL=0,05±0,01, CIM=0,04±0,01; Hipocamp CTL=1,6±0,13, CIM=1,7±0,23).

Tabelul 2. Acumularea de amiloid și GFAP la șoarecii transgenici tratați cu cimetidină sau lichid de vehicul.

Determinarea	Cortex anterior		Hipocamp	
	Vehicul	Cimetidină	Vehicul	Cimetidină
Aβ	21,6 ± 1,6	23,7 ± 1,9	22,7 ± 1,9	26,6 ± 1,3
Roșu de Congo	0,74 ± 0,08	0,86 ± 0,08	0,81 ± 0,08	1,14 ± 0,15
Thio S	0,98 ± 0,12	0,86 ± 0,02	0,93 ± 0,09	0,82 ± 0,22
GFAP	19,1 ± 1,5	23,7 ± 1,9	8,9 ± 1,6	11,2 ± 2,0

Figura 3. Imunohistochimia CD45 pentru microgliile activate la șoarecii transgenici APP+PS1 după 12 luni de tratament cu cimetidină. Colorația imunohistochimică CD45 s-a aplicat unor secțiuni provenind din cortexul anterior (imaginile A și B) și hipocamp (imaginile C și D). Imaginile A și C provin de la șoarecii tratați cu lichid de vehicul în timp ce imaginile B și D sunt de la cei care au primit cimetidină timp de 12 luni. Magnificație 40X. Bara de scală = 120 μm.

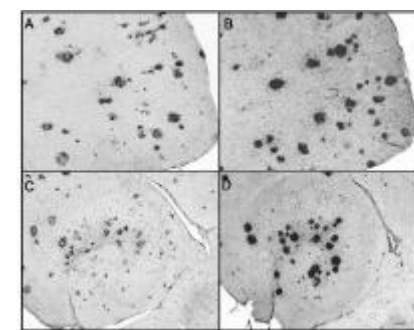
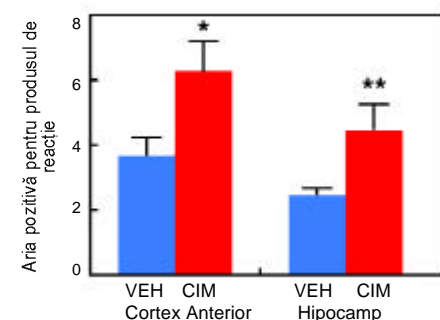


Figura 4. Cimetidina determină intensificarea colorației CD45 la șoarecii transgenici după 12 luni de tratament cu cimetidină prin intermediul apei de băut. Datele sunt exprimate ca procentaj din aria măsurată ce s-a dovedit pozitivă (colorată) pentru produsul reacției imunohistochimice. „VEH” (barele albastre) reprezintă șoarecii tratați cu lichid de vehicul. „CIM” (barele roșii) reprezintă șoarecii tratați cu cimetidină. Valorile reprezintă media ± s.e.m. * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.



Discuții

Premisa acestor studii, presupunerea că blocanții H2 ar putea asigura o protecție în fața BA prin modificarea metabolismului amiloidului, nu este susținută de aceste rezultate. Deși este posibil ca repetarea acestor cercetări pe loturi mai mari să evidențieze totuși un

Figura 5. Imunohistochimia CD11b pentru microglii la șoarecii transgenici APP+PS1 după 12 luni de tratament cu cimetidină. Colorația imunohistochimică Cd11b (anticorp mac-1) a fost aplicată unor secțiuni provenite din cortexul anterior (imaginile A și B) și hipocamp (imaginile C și D). Imaginile A și C provin de la șoarecii cărora li s-a administrat lichid de vehicul iar B și D de la cei care au primit cimetidină timp de 12 luni. Magnificația = 40x. Bara de scală = 120 μm.

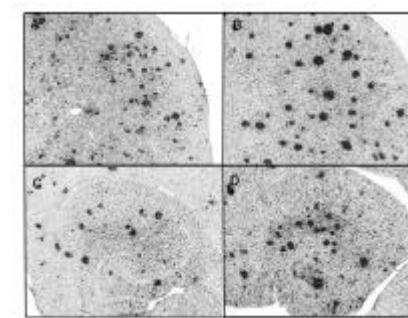
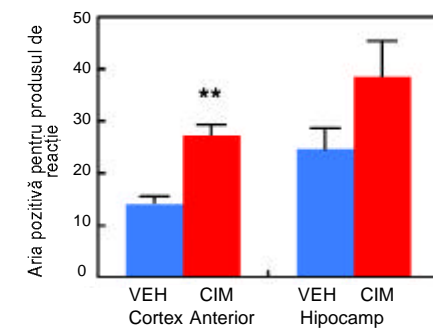


Figura 6. Cimetidina determină intensificarea reacției imunohistochimice pentru CD11b în cortexul anterior după 12 luni de tratament cu cimetidină prin intermediul apei de băut. Datele sunt exprimate ca procentaj din aria măsurată ce se dovedește pozitivă (colorată) pentru produsul reacției imunohistochimice. „VEH” (barele albastre) reprezintă șoarecii tratați cu lichid de vehicul. „CIM” (barele roșii) reprezintă șoarecii tratați cu cimetidină. Valorile reprezintă media ± s.e.m. ** $P < 0,01$.



efect modest, eroarea standard pentru majoritatea acestor măsurători a fost mai mică de 10% din medie, sugerând astfel că ar fi putut fi detectate reduceri de 20-25%. Singurul lucru sugerat de valorile medii este o ușoară creștere a depozitelor de amiloid la șoarecii tratați cu cimetidină.

Există mai multe explicații posibile pentru absența efectului cimetidinei de reducere a depozitelor de amiloid la șoarecii transgenici. Una din aceste explicații este că beneficiul potențial al blocanților H2 în BA apare într-o etapă a patogenzei alta decât depunerea de amiloid. Breitner și colab⁵. susțin că antagoniștii receptorilor H2 ar putea diminua excitotoxicitatea. Activarea histaminică a receptorilor H2 poate provoca activare hipocampică intensă¹⁸ cu activarea cascadei semnalelor ERK2¹⁹. Histamina poate de asemenea potența excitotoxicitatea neuronală mediată de activarea receptorilor NMDA in vitro²⁰. Date fiind beneficiile vizibile ale blocantului receptorului NMDA cu afinitate scăzută memantin la bolnavii cu BA în stadiile moderate și avansate²¹, o activitate anti-histaminică ce diminuează funcția receptorului NMDA ar putea contribui la beneficiul terapeutic al cimetidinei. Din cunoștințele noastre, nimeni nu și-a pus întrebarea dacă blocarea receptorilor H2 ar diminua excitotoxicitatea neuronală in vivo.

Valorile histaminei circulante sunt crescute în BA, și continuă să crească pe măsură ce boala progresează; deși controversată, această creștere se poate repercuta și asupra nivelului histaminei din SNC²². Histamina este de asemenea toxică pentru celulele endoteliale din cultură²³, constatare ce sugerează o posibilă altă locație unde activitatea antihistaminică poate proteja indivizii față de BA.

O a doua posibilitate este ca nu toți agenții din categoria H2 blocanților să confere protecție față de demența Alzheimer. Există voci care susțin că nu toți AINS inhibitori de ciclooxigenază vor fi eficienți în reducerea riscului de BA deoarece doar unele dintre medicamentele din această clasă interferă cu procesarea gamma secretazei²⁴. Prin analogie, blocajul receptorilor H2 ar putea să nu fie acțiunea farmacologică a acestei clase de agenți care oferă protecție în fața BA. Se poate ca un agent H2 blocant, altul decât

cimetidina, să posede o activitate asupra amiloidului sau altă proprietate relevantă ce nu depinde de blocajul receptorilor H2, iar acest agent să confere protecție în majoritatea cazurilor din studiile epidemiologice. Deși am ales cimetidina în parte pentru că este mai puțin selectivă farmacologic decât alți antagoniști H2, nu putem exclude această posibilitate.

O a treia variantă ar fi ca antagoniștii H2 să nu ofere protecție față de BA. În timp ce două studii au furnizat date ce încurajează puternic folosirea acestor agenți în scăderea riscului sau întârzierea debutului demenței^{25,26}, alte studii nu au descoperit nici o asocieră²⁷. La urmărirea ulterioară a pacienților incluși într-unul din primele studii ce au descoperit beneficii în favoarea antagoniștilor H2 și AINS asupra prevalenței BA, folosirea AINS a fost asociată în continuare cu o incidență scăzută a cazurilor noi, în timp ce pentru blocanții H2 nu a mai fost găsit nici un beneficiu în ceea ce privește incidența²⁸. În sfârșit, un studiu de 12 luni a descoperit că antagoniștii H2 nizatidină a fost ineficient în a încetini pierderea funcției cognitive la pacienții cu BA²⁹. Soluționarea acestei probleme va necesita studii controlate de profilaxie cu antagoniști ai receptorilor H2.

Cel mai important efect al cimetidinei în acest studiu a fost o creștere a activării microgliale asociată cu depozitele de amiloid la șoarecii transgenici. Această creștere a fost aproape dublă și a fost observată atât în hipocamp cât și în cortexul frontal, cele două regiuni examinate. Acest lucru nu era așteptat deoarece au fost publicate puține lucrări asupra efectelor antagoniștilor H2 pe microgliile cerebrale. Cu toate acestea, monocitele/macrofagele din surse periferice pot fi influențate de histamină și antagoniștii H2 de o manieră în concordanță cu ce am observat noi în creier.

De exemplu, în cazul mononuclearelor din sângele periferic, histamina poate diminua producția cres-

cută de factor de necroză tumorală alfa indusă de lipopolizaharide. Acest efect este blocat de antagoniștii H₂^{30,31}. Dacă cimetidina ar avea o activitate similară în creierul șoarecilor transgenici, ar putea crește sinteza TNF-alfa în microglii, deja indusă de proximitatea plăcii amiloide. S-a raportat de asemenea că histamina scade sinteza fracțiunii C5 a complementului în culturile de macrofage peritoneale într-o manieră reversibilă de către cimetidină³². Dat fiind potențialul amiloidului de a activa cascada complementului³, suprimarea de către cimetidină a efectului supresor puternic al histaminei asupra complementului poate accelera procesul inflamator la șoarece. În cele din urmă, cimetidina poate accelera transformarea monocitelor periferice în macrofage³³, un proces analog activării monocitelor rezidente, microgliile, în SNC.

În problema reglării periferice a monocitelor de către histamină, datele existente în literatură sunt consistente în susținerea unui efect activator al cimetidinei. Recent, atât noi cât și alți cercetători am afirmat că un oarecare grad de activare a microgliilor în SNC poate fi de fapt benefic pentru boli ce implică depunerea de amiloid, cel puțin la șoarecii transgenici^{34,35}. Deși este sigur că activarea microglială excesivă este nocivă, faptul că cimetidina promovează un grad de activare microglială benefică, ar putea constitui un mecanism prin care acest medicament reduce riscul de apariție a BA.

Mulțumiri

Această lucrare a fost susținută prin burse ale „National Institutes of Aging” / NIH AG 15490 și AG 18478.

Bibliografie

1. Halliday G, Robinson SR, Shepherd C, Kril J. Alzheimer's disease and inflammation: a review of cellular and therapeutic mechanisms. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27: 1-8.

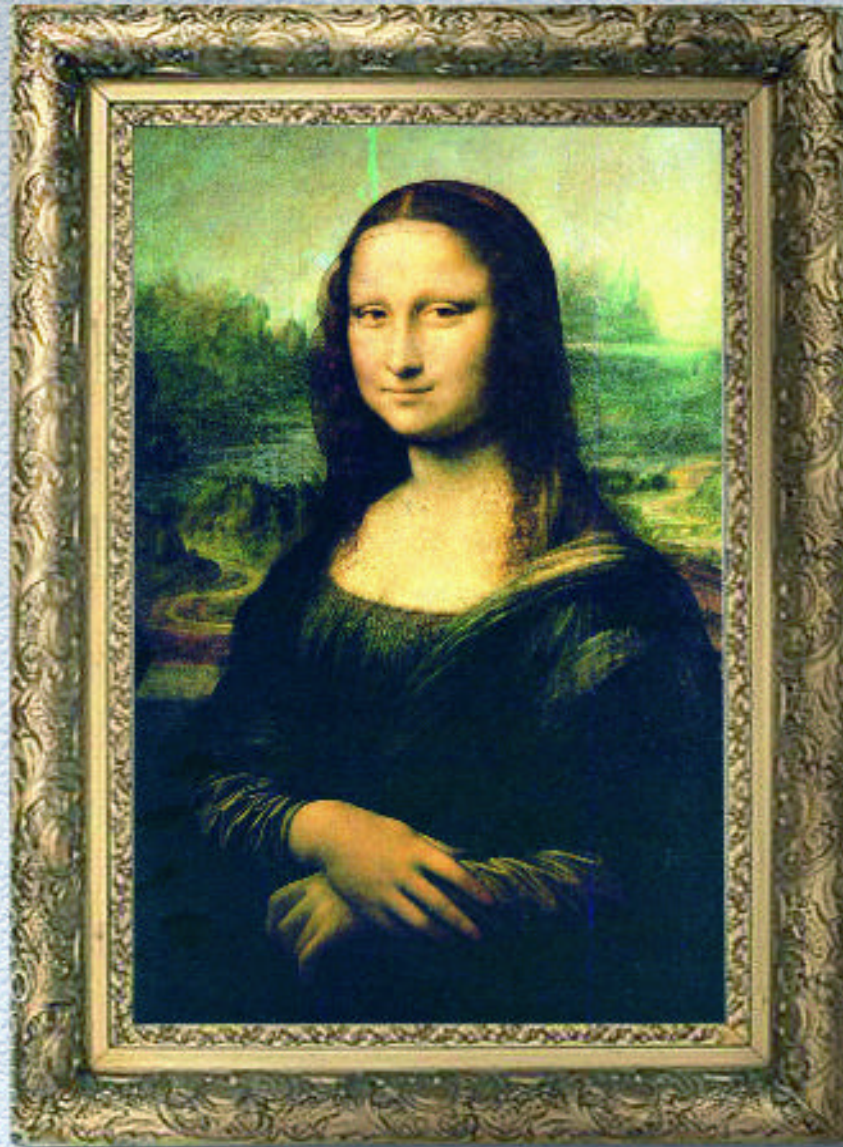
2. Hull M, Lieb K, Fiebich BL. Pathways of inflammatory activation in Alzheimer's disease: potential targets for disease modifying drugs. *Curr Med Chem* 2002; 9: 83-8.
3. Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, Cooper NR, Eikelenboom P, Emmerling M, Fiebich BL, Finch CE, Frautschy S, Griffin WS, Hampel H, Hull M, Landreth G, Lue L, Mrazek R, Mackenzie IR, McGeer PL, O'Banion MK, Pachter J, Pasinetti G, Plata-Salaman C, Rogers J, Rydel R, Shen Y, Streit W, Strohmeyer R, Tooyoma I, Van Muiswinkel FL, Veerhuis R, Walker D, Webster S, Wegrzyniak B, Wenk G, Wyss-Coray T. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 383-421.
4. Anthony JC, Breitner JC, Zandi PP, Meyer MR, Jurasova I, Norton MC, Stone SV. Reduced prevalence of AD in users of NSAIDs and H2 receptor antagonists: the Cache County study. *Neurology* 2000; 54: 2066-71.
5. Breitner JC, Welsh KA, Helms MJ, Gaskell PC, Gau BA, Roses AD, Pericak-Vance MA, Saunders AM. Delayed onset of Alzheimer's disease with nonsteroidal anti-inflammatory and histamine H2 blocking drugs. *Neurobiol Aging* 1995; 16: 523-30.
6. Rampello L, Raffaele R, Nicoletti G, Le Pira F, Vecchio I, Malaguamera M, Drago F. Neuro-behavioral syndrome induced by H2-receptor blocker withdrawal: possible role of prolactin. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20: 49-54.
7. Ziemniak JA, Shank RG, Schentag JJ. The partitioning of cimetidine into canine cerebrospinal fluid. *Drug Metab Dispos* 1984; 12: 217-21.
8. Schentag JJ, Cerra FB, Calleri GM, Leising ME, French MA, Bernhard H. Age, disease, and cimetidine disposition in healthy subjects and chronically ill patients. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29: 737-43.
9. Smith IR, Cleverley MT, Ganellin CR, Metters KM. Binding of [3H]cimetidine to rat brain tissue. *Agents Actions* 1980;10:422-6
10. Gordon MN, Holcomb LA, Jantzen PT, DiCarlo G, Wilcock D, Boyett KL, Connor K, Melachrinou JO, O'Callaghan JP, Morgan D. Time course of the development of Alzheimer-like pathology in the doubly transgenic PS1+APP mouse. *Experimental Neurology* 2002; 173: 183-95.
11. Gordon MN, King DL, Diamond DM, Jantzen PT, Boyett KL, Hope CE, Hatcher JM, DiCarlo G, Gottschall P, Morgan D, Arendash GW. Correlation between cognitive deficits and Aβ deposits in transgenic APP+PS1 mice. *Neurobiology of Aging* 2001; 22: 377-85.
12. Morgan D, Diamond DM, Gottschall PE, Ugen KE, Dickey C, Hardy J, Duff K, Jantzen P, DiCarlo G, Wilcock D, Connor K, Hatcher J, Hope C, Gordon M, Arendash GW. A beta peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000; 408: 982-5.
13. Hsiao K, Chapman P, Nilsen S, Eckman C, Harigaya Y, Younkin S, Yang F, Cole G. Correlative memory deficits, Aβ elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science* 1996; 274: 99-102.
14. Duff K, Eckman C, Zehr C, Yu X, Prada CM, Perez-tur J, Hutton M, Buee L, Harigaya Y, Yager D, Morgan D, Gordon MN, Holcomb L, Refolo L, Zenk B, Hardy J, Younkin S. Increased amyloid-beta42(43) in brains of mice expressing mutant presenilin 1. *Nature* 1996; 383: 710-3.
15. Holcomb LA, Gordon MN, McGowan E, Yu X, Benkovic S, Jantzen P, Wright K, Saad I, Mueller R, Morgan D, Sanders S, Zehr C, O'Campo K, Hardy J, Prada CM, Eckman C, Younkin S, Hsiao K, Duff K. Accelerated Alzheimer-type phenotype in transgenic mice carrying both mutant amyloid precursor protein and presenilin 1 transgenes. *Nat Med* 1998; 4: 97-100.
16. Austin LA, Arendash GW, Gordon MN, Diamond DM, DiCarlo G, Dickey CA, Ugen KE, Morgan D. Short-term Aβ vaccines do not improve cognitive performance in cognitively impaired APP+PS1 mice. *Behav Neurosci* 2003; in press.
17. Arendash GW, King DL, Gordon MN, Morgan D, Hatcher JM, Hope CE, Diamond DM. Progressive behavioral impairments in transgenic mice carrying both mutant APP and PS1 transgenes. *Brain Res* 2001; 891: 45-53.
18. Yanovsky Y, Haas HL. Histamine increases the bursting activity of pyramidal cells in the CA3 region of mouse hippocampus. *Neurosci Lett* 1998; 240: 110-2.
19. Giovannini MG, Efooudebe M, Passani MB, Baldi E, Bucherelli C, Giachi F, Corradetti R, Blandina P. Improvement in fear memory by histamine-elicited ERK2 activation in hippocampal CA3 cells. *J Neurosci* 2003; 23: 9016-23.
20. Skaper SD, Facci L, Kee WJ, Strijbos PJ. Potentiation by histamine of synaptically mediated excitotoxicity in cultured hippocampal neurons: a possible role for mast cells. *J Neurochem* 2001; 76: 47-55.
21. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1333-41.
22. Fernandez-Novoa L, Cacabelos R. Histamine function in brain disorders. *Behav Brain Res* 2001; 124: 213-33.
23. Maneiro E, Lombardi VR, Lagares R, Cacabelos R. An experimental model to study the cytotoxic effects induced by beta-amyloid, histamine, LPS and serum from Alzheimer patients on cultured rat endothelial cells. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1997; 19: 5-12.
24. Weggen S, Eriksen JL, Das P, Sagi SA, Wang R, Pietrzik CU, Findlay KA, Smith TE, Murphy MP, Bulter T, Kang DE, Marquez-Sterling N, Golde TE, Koo EH. A subset of NSAIDs lower amyloidogenic Aβ42 independently of cyclooxygenase activity. *Nature* 2001; 414: 212-6.
25. Anthony JC, Breitner JC, Zandi PP, Meyer MR, Jurasova I, Norton MC, Stone SV. Reduced prevalence of AD in users of NSAIDs and H2 receptor antagonists: the Cache County study. *Neurology* 2000; 54: 2066-71.

26. Breitner JC, Welsh KA, Helms MJ, Gaskell PC, Gau BA, Roses AD, Pericak-Vance MA, Saunders AM. Delayed onset of Alzheimer's disease with nonsteroidal anti-inflammatory and histamine H2 blocking drugs. *Neurobiol Aging* 1995; 16: 523-30.
27. Launer LJ, Jama JW, Ott A, Breteler MM, Hoes AW, Hofman A. Histamine H2 blocking drugs and the risk for Alzheimer's disease: the Rotterdam Study. *Neurobiol Aging* 1997; 18: 257-9.
28. Zandi PP, Anthony JC, Hayden KM, Mehta K, Mayer L, Breitner JC. Reduced incidence of AD with NSAID but not H2 receptor antagonists: the Cache County Study. *Neurology* 2002; 59: 880-6.
29. Carlson MC, Tschanz JT, Norton MC, Welsh-Bohmer K, Martin BK, Breitner JC.

- H2 histamine receptor blockade in the treatment of Alzheimer disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of nizatidine. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002; 16: 24-30.
30. Bissonnette EY. Histamine inhibits tumor necrosis factor alpha release by mast cells through H2 and H3 receptors. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 14: 620-6.
31. Wang KY, Arima N, Higuchi S, Shimajiri S, Tanimoto A, Murata Y, Hamada T, Sasaguri Y. Switch of histamine receptor expression from H2 to H1 during differentiation of monocytes into macrophages. *FEBS Lett* 2000; 473: 345-8.
32. Ooi YM. Histamine suppresses in vitro synthesis of precursor (pro-C5) of the fifth comple-

- ment component (C5) by mouse peritoneal macrophages. *J Immunol* 1982; 129: 200-5.
33. Giulivi A, Cilano L, Roncoroni L, Petrella A, Perrone G, Visca U, Spina MP, Ventura M, Rossi F, Massari A. Effects of cimetidine on in vitro transformation of peripheral monocytes to macrophages in healthy volunteers and cancer patients. *Int J Immunopharmacol* 1986; 8: 1-10.
34. Morgan D, Jantzen P, Wilcock D, DiCarlo G, Ugen K, Gordon M. The association of microglial activation and amyloid reduction in APP+PS1 transgenic mice. *Current Medicinal Chemistry- Immunologic, Endocrinologic and Metabolic Agents* 2003; 3: 233-43.
35. Streit WJ. Microglia as neuroprotective, immunocompetent cells of the CNS. *Glia* 2002; 40: 133-9.

Preserving the smile
 throughout the ages.
 The Original.



Gerovital® H3
Aslavital®

THE ORIGINAL

Profile ale exprimării citokinelor și beta amiloidului în salivă, markeri recunoscuți pentru boala Alzheimer probabilă

Paolo Prolo^{1,2,#}, Francesco Chiappelli^{1,2}, Scott Richard Harper¹, Negoita Neagos², Milan Fiala³, Enzo Grasso⁴, Fiorella Mondino⁴, Maria Gabriella Rosso⁴, Fausto Fanto⁵, Rosa Gabriella Masera⁶, Maria Luisa Sartori⁶, Andrea Dovio⁶, Alberto Angeli⁶

¹University of California, Los Angeles School of Dentistry, Los Angeles, CA, USA

²Psychoneuroimmunology Group, Inc., Los Angeles, CA, USA

³University of California, Los Angeles School of Medicine, Los Angeles, CA, USA

⁴Ospedale S. Croce & Carle, Neurology, Cuneo, Italy

⁵Department of Clinical and Biological Sciences, Geriatrics, University of Turin, Italy Orbassano, Italy

⁶Department of Clinical and Biological Sciences, Internal Medicine, University of Turin, Italy Orbassano, Italy.

Rezumat

Diagnosticul de boală Alzheimer (BA) probabilă se pune pe baza testelor psihiatrice și imageriei cerebrale și poate fi confirmat doar post mortem. Scopul acestui studiu a fost să testeze ipoteza conform căreia concentrațiile anumitor factori potențial implicați în patogeneza BA, incluzând proteina β -amiloid (A β), citokinele proinflamatorii și markerii apoptozei, sunt crescute în plasma și în saliva persoanelor cu BA probabilă comparativ cu martorii. Rezultatele au arătat că nivelurile plasmatiche ale factorului de necroză tumorală (TNF)- α au fost semnificativ mai mari la subiecții cu BA probabilă, comparativ cu martorii. Tendințele generale sugerează că nivelurile plasmatiche ale proteinei A β și interleukinei (IL)-1 β , precum și concentrațiile salivare ale proteinei A β , IL-1 β , TNF- α și IL-6, precum și ligandul solubil Fas, anexina au fost de asemenea crescute la subiecții cu BA probabilă. Analiza puterii statistice oferă estimări realiste ale dimensiunii lotului necesar pentru a obține rezultate semnificative statistic. Analiza covarianță a dispoziției psihice și a nivelurilor plasmatiche și salivare ale acestor markeri nu a arătat nici o corelație. Privite per ansamblu, aceste rezultate preliminare sugerează că markerii testați aici în plasmă și saliva totală ar putea servi ca indicatori de confirmare pentru anumite condiții patologice, inclusiv BA probabilă.

Cuvinte cheie: Plasmă, Salivă, Beta-amiloid, Citokine proinflamatorii, Interleukina-6, Factorul de necroză tumorală-a.

Introducere

Boala Alzheimer (BA) este o maladie neurodegenerativă progresivă ce afectează estimativ 2,3 milioane de americani¹. Este cea mai comună formă de demență. Nu mai târziu de 1997, șase până la zece procente dintre persoanele în vârstă de 65 de

ani sau mai mult erau raportate ca prezentând manifestări de demență, ce puteau în cele mai multe cazuri (66%) fi puse pe seama BA probabile². Odată cu prelungirea duratei de viață a americanilor, numărul persoanelor din SUA cu BA probabilă este așteptat să crească. Se pre-

conizează că în anul 2050 boala va afecta aproximativ 10,3 milioane de americani³.

Simptomatologia BA, ce este în principal, dar nu exclusiv, o boală a senescentei, constă în confuzie, dezorientare, dificultăți în efectuarea sarcinilor de zi cu zi, schimbări de

#Adresa pentru corespondență: Paolo Prolo, M.D., Laboratory of Psychoneuroimmunology, Division of Oral Biology & Medicine, UCLA School of Dentistry, CHS 63-090, 10833 LeConte Avenue, Los Angeles, CA 90095-1668, Phone:+1(310)794-7134; Fax:+1 (310) 794-7109, E-mail: pprolo@dent.ucla.edu

personalitate și o tulburare progresivă de memorie. Hipocampul și cortexul cerebral sunt afectate preferențial. Pe măsură ce boala progresează către stadii mai severe, pacientul devine din ce în ce mai dependent de îngrijire, instituționalizată (cum ar fi casele de îngrijire și personalul medical) și neinstituționalizată (membri ai familiei, prieteni)⁴.

Informațiile disponibile susțin o predispoziție genetică pentru BA. Genele presenilinei, asociate cu apariția precoce a BA, par să aibă o transmitere autozomal dominantă⁵. Gena apolipoproteinei E (ApoE) este în relație strânsă cu BA sporadică și cu debut tardiv. Cu cât există mai multe copii ale alelei ApoEε4, cu atât este mai mare riscul de a dezvolta BA⁶. Polimorfismul genelor ce reglează pozitiv citokina proinflamatorie interleukina (IL)-1α a fost asociat cu o creștere a incidenței BA^{7,8}, în timp ce polimorfismul genelor ce reglează negativ această citokină scade semnificativ incidența BA⁷.

Leziunile histopatologice clasice de BA pot fi observate doar post mortem, și includ plăcile de amiloid extracelular (plăci senile) și aglomerările neurofibrilare intracelulare. Plăcile senile constau în special din depozite extracelulare de peptide de β-amiloid (Aβ, 40-42 aminoacizi), dispuse într-o conformație plană. Fragmentele de Aβ sunt desprinse dintr-o proteină intracelulară mare, precursora a β-amiloidului, legată de membrana celulară și care este supraexprimată prin prelungiri neuronale anormale numite prelungiri distrofice⁹. Citokina S100β, eliberată din astrocite consecutiv activării de către IL-1α sau IL-1β, stimulează transformarea prelungirilor distrofice în plăci Aβ¹². Precursorul Aβ este clivat de către enzimele proteolitice β și α-secretază, ce par a fi codate de o genă a presenilinei^{10,11}. Fragmentele mai mari (cum ar fi Aβ42, Aβ43) tind să formeze mai ușor agregate decât peptidele mai mici (cum ar fi Aβ40) pentru a forma plăcile caracteristice⁹. A fost sugerat că pericitele cu rol de fagocite și astrocitele înglobează Aβ încercând

să elimine peptidul din spațiul extracelular cerebral și îl transbordează prin bariera hematoencefalică în circulație¹³. Această cercetare urmărește, în parte, testarea directă a acestei posibilități, prin evaluarea concentrațiilor Aβ în umorile sisteme, cum ar fi plasma și saliva totală, la subiecții cu BA probabilă, comparativ cu martorii.

Consecutiv clivajului precursorului și asamblării peptidelor Aβ rezultate în plăci fibrilare, apare inflamația cronică ce este condusă și reglată prin producția de citokine proinflamatorii. Celulele gliale activate (cum sunt astrocitele și microgliile)¹⁴ secretă IL-1α, IL-1β, IL-6 și factor de necroză tumorală (TNF)-α, precum și chemotaxine și radicali oxidativi ce contribuie de asemenea la neurotoxicitatea observată^{15,16}. Celulele gliale activate (cum sunt astrocitele) produc de asemenea Aβ prin scindarea proteinei precursora de către β-secretază după expunerea la interferon (IFN)-γ și combinații TNF-α/IL-1β¹⁷. Pornind de la aceste date existente în literatura de specialitate, un scop secundar al studiului a fost monitorizarea nivelurilor plasmatic și salivare de citokine proinflamatorii potențial asociate cu procesul patologic din BA.

Mecanismul morții neurale în BA pare să fie apoptoza, întrucât fragmentarea ADN-ului, micșorarea celulelor, vacuolizarea membranei și activarea caspazei sunt prezente toate în neuronii implicați^{18,19}. Aβ pare să fie unul, dacă nu cel mai important factor declanșator al apoptozei neuronale, iar Aβ extracelular a fost dovedit că activează kinaza c-Jun-N-terminală, ce duce la transcripția ligandului Fas (FasL). Legarea FasL de Fas determină activarea caspazei^{20,21}. Am arătat de asemenea că Aβ induce apoptoza limfocitelor²². O manifestare a apoptozei la nivel celular este legarea anexinei de zonele membranei plasmatic ce exprimă fosfatidilserină²³. Concentrații circulante ale anexinei și ale formei solubile a FasL (sFasL) au fost raportate sistematic în plasma și serul pacienților cu diverse boli²³⁻²⁵.

Privite global, aceste informații ne-au determinat să testăm dacă nu cumva nivelurile plasmatic și salivare de anexină și sFasL sunt crescute la pacienții cu BA probabilă, comparativ cu martorii.

Raționamentul fundamental al acestui studiu este acela că, întrucât numeroase studii au folosit componente ale sângelui (celule, plasmă, ser) pentru cuantificarea markerilor potențial asociati cu diagnosticul de BA probabilă^{26,27}, există temeri că prelevarea sângelui la pacienți presupune un disconfort important și poate necesita instruire specializată. Saliva ar putea fi un fluid potențial util acestui scop deoarece este simplu și ieftin de prelevat.

Până acum nu există informații comparative privind folosirea salivei totale și a celei prelevate direct de la nivelul glandei parotide pentru a facilita diagnosticul de BA probabilă. Este posibil ca factorii ce apar în plasma subiecților cu BA probabilă să pătrundă în parenchimul glandei salivare prin exsudat seros din microcirculația salivară, sau să fie încorporați în salivă în timpul formării acesteia. Astfel, evaluarea și corelarea concentrațiilor relative ale acestor factori în plasmă și salivă la acest lot de pacienți par să prezinte importanță clinică.

Este important de remarcat că unii dintre markerii testați în acest studiu nu se așteaptă a fi specifici pentru diagnosticul de BA probabilă per se. În mod cert, creșterea citokinelor proinflamatorii în plasmă sau în salivă, de exemplu, trebuie să ridice suspiciunea unui proces infecțios sistemic sau la nivelul cavității bucale. Împreună, totuși, niveluri crescute de citokine proinflamatorii, markeri ai apoptozei și Aβ în plasmă, salivă sau ambele pot ajuta în formularea unui diagnostic de BA probabilă. Fără îndoială, detectarea Aβ în plasmă și în salivă are potențialul de a fi cel mai specific marker pentru BA probabilă.

Pe scurt, obiectivul global al acestui studiu a fost cercetarea prezenței și concentrației anumitor markeri umorali în plasma și în sali-

va subiecților cu BA probabilă. Descoperirile noastre susțin, cel puțin în parte, ipoteza că nivelurile plasmatic și salivare ale Aβ, IL-1β, IL-6 și TNF-α precum și ale anexinei și sFasL sunt modificate la pacienții cu BA probabilă, comparativ cu subiecții martor, acești markeri putând deveni utili în procesul de diagnostic al BA probabile. Rezultatele noastre nu reușesc să stabilească corelații semnificative între nivelurile plasmatic și salivare pentru nici unul dintre acești parametri, indicând absența contaminării cu sânge a mostrelor de salivă. Privite în ansamblu, descoperirile noastre susțin raționamentul pentru utilizarea salivei ca o sursă neinvazivă și necostisitoare de fluide corporale pentru screening-ul acestor markeri în grupurile de pacienți cu risc pentru BA.

Materiale și metode

Designul și participanții la studiu

În acest studiu observațional transversal, subiecții au fost investigați cu ocazia unei singure vizite. Probele au fost colectate la începutul după-amiezii pentru a încerca neutralizarea distribuției circadiene a citokinelor²⁸. Protocolul acestui studiu a fost aprobat de „UCLA Medical Institutional Review Board”, iar subiecții au confirmat în scris acceptul pentru includerea în studiu.

Subiecții (N=32) au fost pacienți ai Centrului de cercetare pentru boala Alzheimer de la Facultatea de Medicină UCLA și din comunitate. Pacienții au fost triați și recrutați de către personalul clinic al centrului, și au fost fie diagnosticați ca având semne de BA probabilă (n=14, vârsta medie: 76; limite: 59-89) fie repartizați în grupul martor de subiecți în vârstă (n=10, vârsta medie: 66; limite: 58-79) pe baza scorului Mini Mental State Examination și rezultatelor imaginerii cerebrale (PET scan). Un al doilea grup martor recrutat a avut vârsta caracteristic mai mică, toți având până în 50 de ani, fără acuze de tulburări cognitive sau de memorie sau semne

potențiale de debut de demență și erau toți sănătoși. Grupul de subiecți mai tineri a servit ca referință pentru evaluarea dispoziției psihice.

Subiecții au completat un chestionar de triere pentru a stabili nivelul consumului de tutun și alcool, starea generală de sănătate, medicația administrată, afecțiunile medicale coexistente, alergiile, apartenența etnică și vârsta, precum și profilul pe scala dispoziției (POMS), un instrument diagnostic ce care atât noi²⁹ cât și alții³⁰ l-am folosit pentru evaluarea dispoziției la diverse grupuri de pacienți cât și la îngrijitorii acestora. Chestionarul POMS cere subiecților să completeze diferențiat (0-5) răspunsurile la șapte întrebări: 1) tensiune și anxietate (adică tensiune musculo-scheletală, psiho-motorie și somatică – coeficientul de încredere (CI): lotul de bărbați [n=350]: 0,92; lotul de femei [650]: 0,90, 2) depresie și deprimare (adică starea psihică cu sentimente de inadecvare – încrederea: bărbați: 0,95, femei: 0,95), 3) furie și ostilitate (adică starea de spirit de furie și antipatie față de ceilalți – CI: bărbați: 0,92; femei: 0,93), 4) vigoare (scor invers) (adică vigoare, energie, prietenie, afecte pozitive – CI: bărbați: 0,89, femei: 0,87), 5) oboseala și inerția (adică epuizarea, inerția, lipsa de energie – dar nu opus factorului vigoare – CI: bărbați: 0,94, femei: 0,93), 6) confuzia și înstrăinarea (adică ineficiență cognitivă, dezorganizare mentală – CI: bărbați: 0,87, femei: 0,84) și 7) stări pozitive (articole pentru variație – fără scor calculat). Răspunsul la fiecare întrebare este examinat independent și, pentru a obține scorul POMS global, se face suma răspunsurilor la cele 7 întrebări³¹. Atunci când capacitățile cognitive ale subiectului cu BA probabilă au făcut imposibile citirea corectă, înțelegerea și răspunsul la întrebări, un îngrijitor familiar cu subiectul a semnat acordul informat, a răspuns la chestionar și a completat POMS.

Subiecților li s-a prelevat o mostră de 10 ml sânge venos dintr-o venă antebrațială, pe EDTA ca anti-

coagulant, 3-7 ml de salivă într-o perioadă de 2 min. după mestecarea de gumă cerată 5 min., și 1 ml de lichid crevicular. Subiecții edentați și cei cu boli imune declarate, cancer, ulcere orale evident sângerânde și alte forme de patologie orală au fost excluși.

Protocoale de laborator

Probele de sânge și salivă au fost centrifugate imediat la temperatura camerei (10 min, 1500 rpm) iar plasma rezultată, respectiv supernatantul salivei au fost apoi congelate la -70° C până la analizare.

Probele au fost testate prin ELISA conform recomandărilor fabricantului. Kiturile ELISA erau cunoscute ca având reactivitate încrucișată neglijabilă pentru alte specii și antigene. Kiturile IL-1β și IL-6 (sensibilitate <104 fg/ml; coeficientul intra-test: 8,33%; coeficientul de variație inter-teste: 10,0%; linearitatea r²: 0,98), TNF-α (sensibilitate <2 pg/ml; coeficientul intra-test: 5,2%; coeficientul de variație inter-teste: 8,5%; linearitatea r²: 0,98) și kitul Aβ 1-42 (sensibilitate <10 pg/ml; coeficientul intra-test: 4,0%; coeficientul de variație inter-teste: 6,8%; linearitatea r²: 0,98) au fost furnizate de Biosource International (Camarillo, CA, USA). Kiturile sFasL (sensibilitate <0,1 ng/ml; coeficientul intra-test: 6,1%; coeficientul de variație inter-teste: 7%) și Anexin V (sensibilitate <1,0 ng/ml; coeficientul intra-test: 10,0%; coeficientul de variație inter-teste: 11%; linearitatea r²: 0,89) proveneau de la Bender MedSystems (San Bruno, CA, USA). Kiturile ELISA au fost citite cu un cititor BioRad (model 450) la 450 nm.

Analiza datelor

Rezultatul la fiecare item al scalei POMS precum și scorul POMS total au fost comparate între cele trei grupuri (BA probabilă, martori vârstnici și martori tineri) prin analiză Kruskal-Wallis, deoarece a fost violată prezumția de omogenitate a variației.

Concentrațiile plasmatice și salivare ale fiecărui parametru au fost comparate între grupul de subiecți cu BA probabilă și grupul de martori vârstnici folosind testul-t Student sau testul Wilcoxon atunci când erau violate prezumțiile de statistică parametrică, la un nivel de semnificație de $\alpha=0,05$. Cantitățile mici de lichid crevicular au împiedicat în majoritatea cazurilor evaluarea credibilă prin ELISA și includerea în analiză.

Scalele individuale și scorurile POMS totale au fost corelate cu con-

centrațiile plasmatice și salivare ale parametrilor studiați (Pearson r).

Rezultatele preliminare furnizate de acest studiu pilot au generat dimensiuni ale efectelor folosite pentru estimarea, prin analiza puterii statistice ($\alpha=0,05$, $\beta=0,20$), a dimensiunii lotului necesară pentru a obține semnificație statistică³².

Rezultate

Datele din Figura 1 sugerează că nivelurile plasmatice ale A β tind să

fie mai ridicate la subiecții cu BA probabilă (95,43 pg/ml \pm 140,67; limite: 0 – 423,14 pg/ml), comparativ cu subiecții martor (0,25 pg/ml \pm 0,5; limite: 0 – 1 pg/ml) ($p=0,06$). Analiza puterii statistice indică un lot cu mărimea de 33 per grup ca suficient pentru a demonstra că subiecții cu BA probabilă au niveluri plasmatice de A β semnificativ crescute.

Aceleași date arată de asemenea că (Fig. 1) nivelurile salivare de A β tind să fie mai ridicate la subiecții cu BA probabilă (46,84 \pm 48,53 pg/ml; limite: 0 – 144,57 pg/ml), comparativ cu subiecții martori (14,03 \pm 16,58 pg/ml; limite: 0 – 39,57 pg/ml). Analiza puterii statistice confirmă că un lot de 33 de subiecți ar fi stabilit că pacienții cu BA probabilă au niveluri salivare ale A β semnificativ mai ridicate decât subiecții martor.

În nici unul dintre grupuri nu s-a obținut o corelație semnificativă între concentrațiile plasmatice și salivare ale A β (0,489), indicând faptul că A β nu este un simplu exsudat din plasmă. Deviația standard mare a rezultat din faptul că aproape 50% dintre subiecții din ambele grupuri nu aveau concentrații măsurabile de A β în plasmă sau salivă.

Concentrațiile plasmatice ale IL-1 β au fost mai mari în grupul cu BA probabilă (1,18 \pm 1,53 pg/ml; limite: 0 – 3,33 pg/ml) comparativ cu grupul martor (0,27 \pm 0,46 pg/ml, limite: 0 – 1,13 pg/ml) ($p=0,10$) (Fig. 2). IL-1 β a fost detectabil în plasma a 66% dintre subiecții cu BA probabilă și 33% dintre subiecții martor. Concentrațiile salivare ale acestei citokine (Fig. 3) au avut de asemenea tendința să fie mai mari la subiecții cu BA probabilă (12,94 \pm 16,33 pg/ml, limite: 0 – 44,09 pg/ml) comparativ cu subiecții martor (6,49 \pm 5,51 pg/ml, limite: 0 – 15,74 pg/ml). Analiza puterii statistice estimează că 42 de subiecți per grup pentru plasmă și 97 de subiecți per grup pentru salivă ar fi fost necesari pentru a stabili semnificație statistică. Nici în grupul cu BA probabilă și nici în cel martor nu a fost obținută corelație între IL-1 β

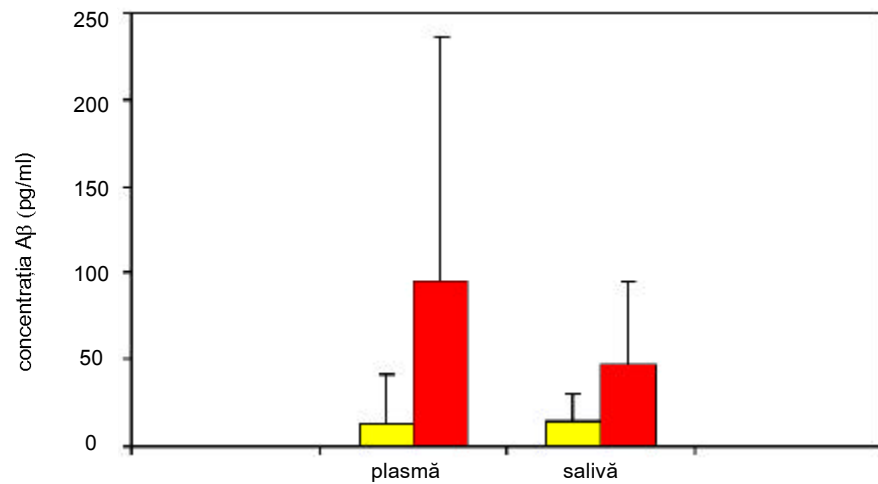


Figura 1. Concentrațiile β -amiloidului în plasmă ($p=0,06$) și salivă ($p=0,14$) la subiecții cu BA probabilă (coloanele roșii) și martori (coloanele galbene).

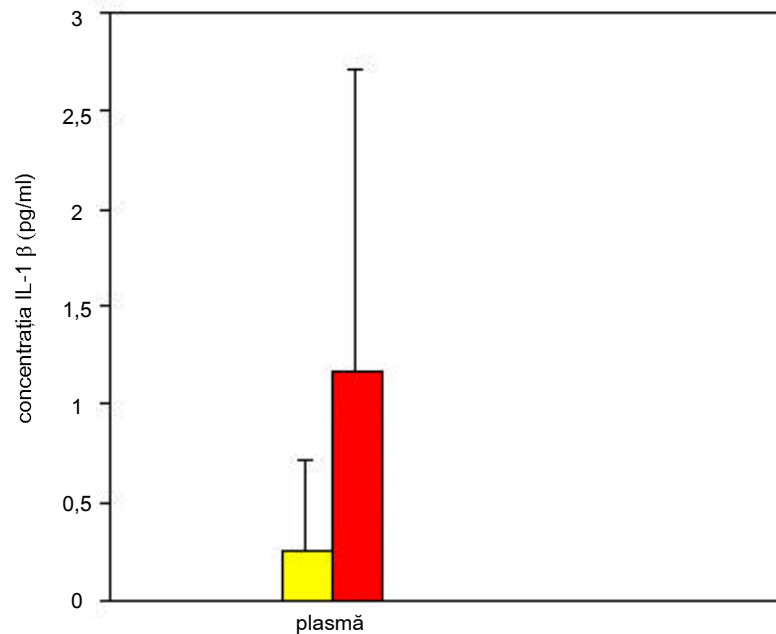


Figura 2. Concentrațiile IL-1 β în plasmă la subiecții cu BA probabilă (coloane roșii) și martori (coloane galbene), ($p=0,10$).

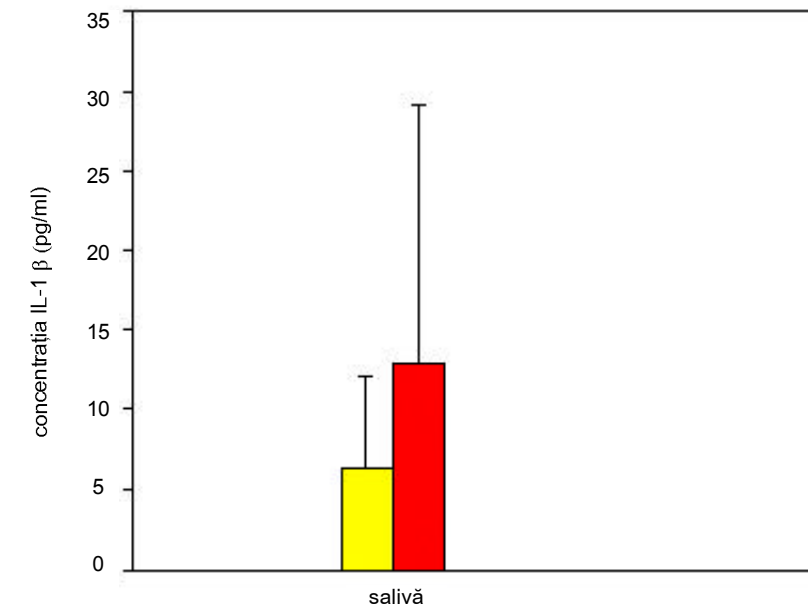


Figura 3. Concentrațiile IL-1 β în salivă la subiecții cu BA probabilă (coloane roșii) și martori (coloane galbene), ($p=0,25$).

plasmatic și salivar ($r=0,195$), confirmând integritatea măsurătorilor salivare.

Datele din Fig. 4 arată că nivelurile plasmatice ale TNF- α au fost semnificativ mai mari la subiecții cu BA probabilă (27,31 \pm 7,78 pg/ml, limite: 19,44 – 47,37 pg/ml), comparativ cu subiecții martor (20,44 \pm 3,03 pg/ml, limite: 15,3 – 23,10 pg/ml) ($p<0,05$). Concentrațiile salivare ale TNF- α au avut de aseme-

nea tendința de a fi mai mari în grupul de subiecți cu BA probabilă (18,14 \pm 21,97 pg/ml, limite: 0 – 62,98 pg/ml), comparativ cu subiecții martor (9,38 \pm 3,81 pg/ml, limite: 1,76 – 13,46 pg/ml); și analiza puterii statistice a estimat o dimensiune a lotului de 95 per grup necesară pentru obținerea semnificației statistice. Concentrațiile plasmatice și salivare ale TNF- α de asemenea nu au fost corelate ($r=0,345$) în nici un grup.

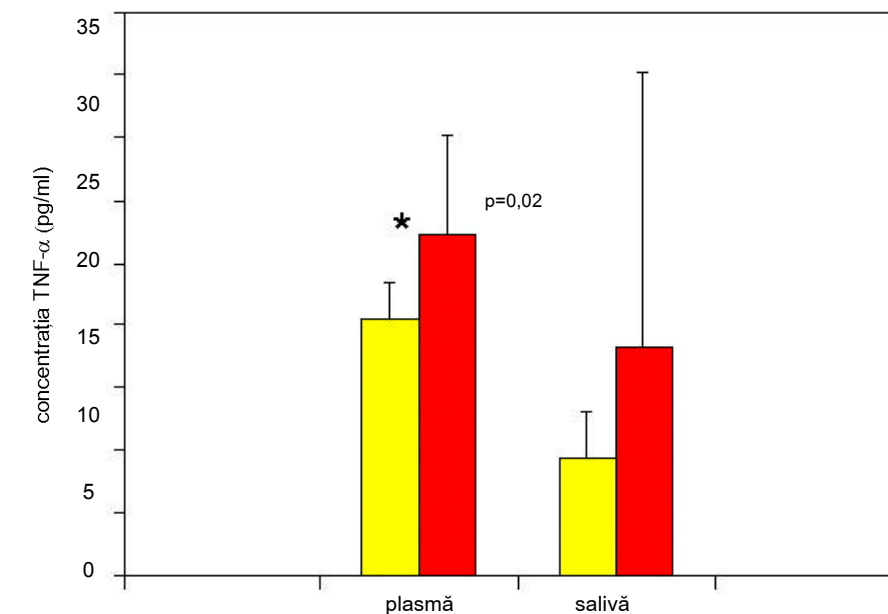


Figura 4. Concentrațiile TNF- α în plasmă și salivă la subiecții cu BA probabilă (coloane roșii) și martori (coloane galbene).

Datele din Figura 5 arată că nivelurile plasmatice ale IL-6 nu au fost diferite la subiecții cu BA probabilă (0,42 \pm 0,41 pg/ml, limite: 0,159 – 1,717 pg/ml) și la grupul martor (0,41 \pm 0,31 pg/ml, limite: 0,021 – 1,04 pg/ml). În contrast, concentrațiile salivare de IL-6 au avut tendința de a fi mai ridicate la subiecții cu BA probabilă (2,86 \pm 2,64 pg/ml, limite: 0,16 – 6,70 pg/ml) comparativ cu subiecții din grupul martor (1,98 \pm 1,39 pg/ml, limite: 0,24 – 4,46 pg/ml) (Fig. 5). Estimarea prin analiza puterii statistice sugerează că ar fi fost necesari 135 de subiecți per grup pentru a stabili semnificație statistică pentru IL-6 salivară. Concentrațiile plasmatice și salivare de IL-6 nu au fost semnificativ corelate ($r=0,221$) pentru nici un grup.

Figura 6 demonstrează că nivelurile plasmatice ale sFasL tind să fie mai ridicate la subiecții cu BA probabilă (0,35 \pm 0,19 ng/ml, limite: 0 – 0,62 ng/ml) comparativ cu subiecții din grupul martor (0,21 \pm 0,22 ng/ml, limite: 0 – 0,53 ng/ml). În mod similar, concentrațiile salivare ale sFasL au tins să fie mai ridicate la subiecții cu BA probabilă (0,27 \pm 0,51 ng/ml, limite: 0 – 1,52 ng/ml) comparativ cu subiecții din grupul martor (0,14 \pm 0,29 ng/ml, limite: 0 – 0,82 ng/ml) (Fig. 6). Analiza puterii statistice a stabilit că ar fi fost necesar un grup de 34 de subiecți pentru plasmă și un unul extrem de mare, de 223 subiecți pentru salivă, pentru stabilirea unei semnificații statistice. Nivelurile salivare de sFasL au fost sub limitele detectabile de kitul ELISA la 64% dintre subiecții cu BA probabilă și la majoritatea (88%) celor din grupul martor, după cum era de așteptat. Concentrațiile plasmatice și salivare ale sFasL nu au fost corelate ($r=0,217$) la nici unul dintre grupuri.

Contrar așteptărilor, concentrațiile plasmatice ale Anexinei V au tins să fie mai mari în grupul martor (2,52 \pm 3,14 ng/ml, limite: 0 – 8,31 ng/ml) comparativ cu grupul cu BA probabilă (1,53 \pm 1,56 ng/ml, limite: 0 – 3,86 ng/ml), deși tendința reală ar fi putut fi mascată de o excepție din

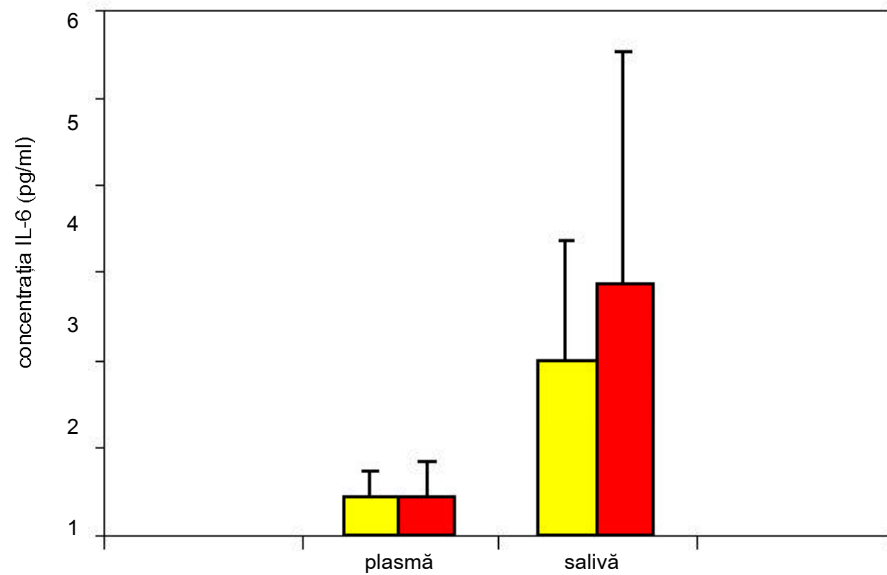


Figura 5. Concentrațiile IL-6 în plasmă (p=0,97) și salivă (p=0,53) la subiecții cu BA probabilă (coloane roșii) și martori (coloane galbene).

grupul martor (8,31 ng/ml) (Fig. 7). Concentrațiile salivare ale Anexinei V au confirmat tendința sugerată, și anume că nivelurile anexinei tind să fie mai ridicate la subiecții din grupul martor (2,36 ± 2,85 ng/ml, limite: 0 – 7,31 ng/ml), comparativ cu subiecții cu BA probabilă (0,63 ± 1,84 ng/ml, limite: 0 – 6,14 ng/ml) (Fig. 7). Anexina salivară nu a fost detectată la 63% dintre subiecții cu BA probabilă, comparativ cu 43% dintre subiecții din grupul martor. Analiza puterii statistice a stabilit că un lot cu 151 subiecți per grup ar fi fost suficient pentru a stabili că nivelurile plasmatice de anexină sunt mai ridicate la subiecții martor, comparativ cu subiecții cu BA probabilă. Aceeași analiză a stabilit de asemenea că un lot mai mic, de 41 de subiecți per grup, ar confirma observația că subiecții cu BA probabilă prezintă concentrații salivare de anexină semnificativ mai mici, comparativ cu subiecții martori. A fost detectată o corelație semnificativă între concentrațiile plasmatice și salivare ale Anexinei V (r=0,611, p<0,05).

Scorul POMS pentru subiecții cu BA (39,0 ± 35,95, limite: 6 – 129) a fost semnificativ (p<0,05) mai mare comparativ cu subiecții martori vârstnici (3,22 ± 27,34, limite: -26 – 53) și pentru grupul de martori tineri (-3,76 ± 12,96, limite: -23 – 8) (Fig. 8). Scorul POMS total și răspunsurile la fiecare item al scalei sugerează clar un profil al dispoziției relativ afectat la subiecții cu BA probabilă, în special pe scalele „oboseală și inertie”, „confuzie și înstrăinare” și „vigoare” inversată (Fig. 9). Nu au fost observate corelații între concentrațiile citokinelor proinflamatorii investigate în plasmă sau salivă și POMS total sau răspunsurile individuale la fiecare întrebare.

Discuții

Raționamentul central al acestui studiu a fost acela că diagnosticul de BA probabilă poate fi îmbunătățit prin evaluarea anumitor markeri prezenți în diferite fluide ale organismului. Numeroase studii au utilizat

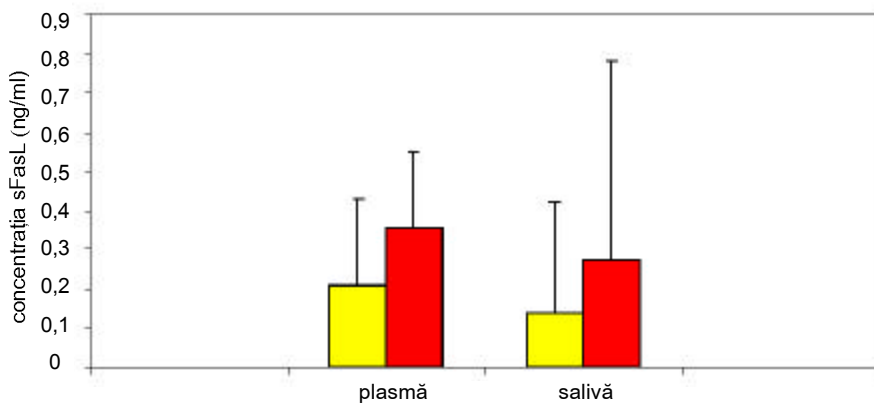


Figura 6. Concentrațiile ligandului solubil Fas (sFasL) în plasmă (p=0,14) și salivă (p=0,47) la subiecții cu BA probabilă (coloane roșii) și martori (coloane galbene).

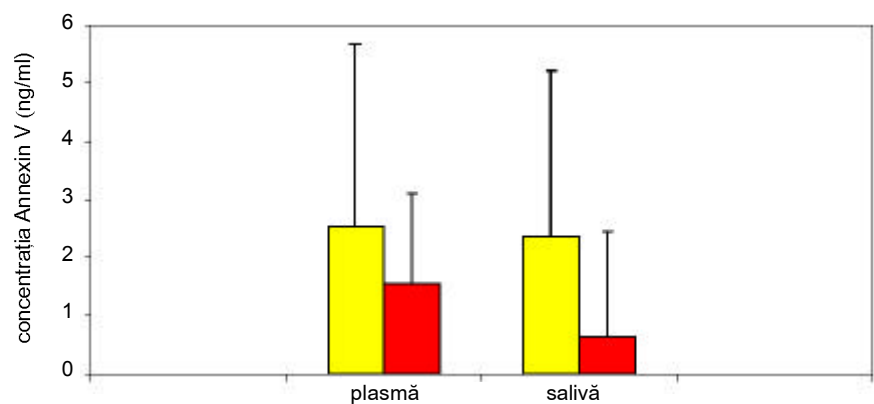


Figura 7. Concentrațiile anexinei V în plasmă (p=0,36) și salivă (p=0,19) la subiecții cu BA probabilă (coloane roșii) și martori (coloane galbene).

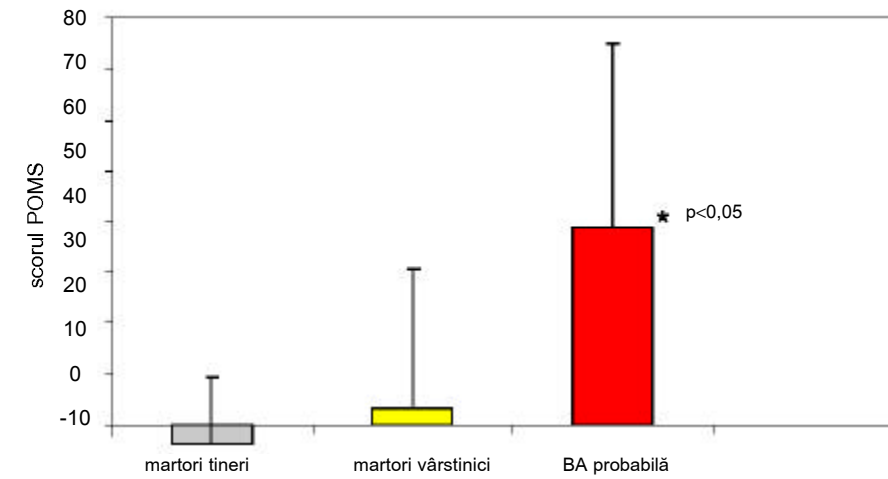


Figura 8. Media scorului POMS total pentru subiecții cu BA probabilă (coloana roșie) comparativ cu martorii vârstnici (coloana galbenă) și martorii tineri (coloana gri).

componente sanguine (cum ar fi celule, plasmă, ser) pentru explorarea markerilor potențiali asociați cu diagnosticul de BA probabilă^{26,27}. Cu toate acestea, persistă îngrijorarea asupra oportunității recoltării de sânge la acești pacienți, deoarece implică disconfort important pentru pacient și adesea necesită instruire specializată. Am testat dacă saliva totală, ce poate fi obținută de rutină prin metode neinvazive, poate fi un fluid potențial folositor pentru acest scop. În această privință, abordarea noastră este novatoare, de vreme ce, după cunoștințele noastre, până acum nu există informații referitoare la folosirea salivei totale

sau parotidiene pentru facilitarea diagnosticului de BA probabilă. Este posibil și chiar probabil ca factorii studiați să intre în parenchimul glandei salivare prin exsudare seroasă din microcirculația salivară sau să fie incorporați în salivă în timpul formării acesteia. În concluzie, o provocare pentru clinicieni este stabilirea dacă anumiți factori cheie pot fi evaluați prin metode de încredere la subiecții cu BA probabilă. Pe baza acestor descoperiri, va fi apoi crucial să stabilim momentul apariției acestor factori în plasmă și în saliva subiecților cu risc pentru BA pentru a caracteriza utilizarea factorilor ca potențiali co-markeri sau chiar indicatori pre-

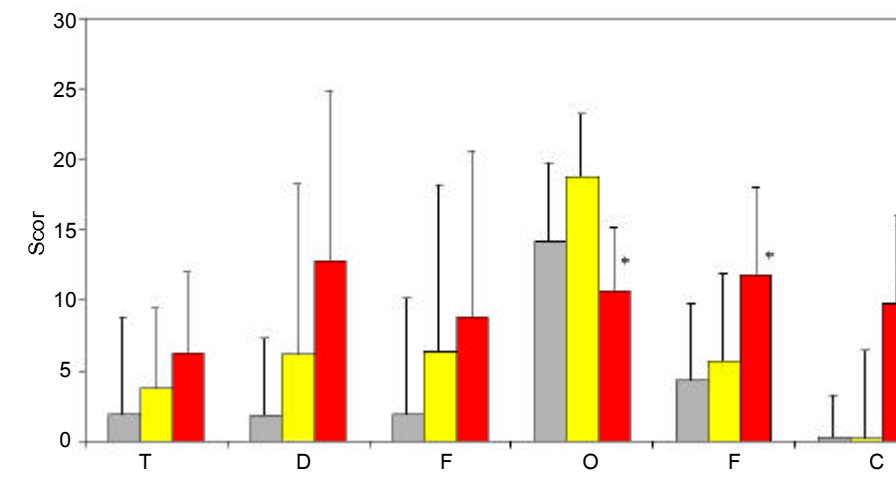


Figura 9. Scorul mediu al răspunsurilor la fiecare întrebare din scala POMS comparat între subiecții cu BA probabilă (coloana roșie), martorii vârstnici (coloana galbenă) și martorii tineri (coloana gri) (* p<0,05).

dictivi pentru diagnosticul de BA probabilă. Pe scurt, detectarea anumitor factori cheie în fluidele sistemice ar putea contribui la identificarea precoce a simptomatologiei BA probabile.

În prezent nu există un marker specific pentru diagnosticul BA. Clinicienii trebuie să se bazeze pe rezultatele anormale la testele cognitive și de memorie și pe imagineria cerebrală. Diagnosticul definitiv de BA poate fi obținut doar post mortem, prin evidențierea anumitor elemente histopatologice cheie la nivelul sistemului nervos central, adică plăcile senile și aglomerările neurofibrilare. Astfel, este important de observat că factorii ce pot fi identificați sistemic, poate cu excepția proteinei Aβ, nu trebuie considerați specifici pentru diagnosticul de BA probabilă per se. Creșterea citokinelor proinflamatorii în plasmă sau în salivă poate semnifica un proces infecțios, sistemic sau în cavitatea orală, incipient sau cronic; markerii solubili ai apoptozei pot dezvălui prezența multor procese patologice ce implică toxicitate și moarte celulară³³. Cercetarea prezentată de noi, totuși, a urmărit testarea ipotezei dacă, privite pe ansamblu, creșterea concentrațiilor citokinelor proinflamatorii, markerilor apoptozei și concentrației Aβ în plasmă, salivă sau ambele pot fi utile în facilitarea deciziei diagnostice pentru BA probabilă.

Pe scurt, am căutat să testăm dacă mediatorii proinflamatori locali (IL-6, IL-1β și TNF-α), markerii apoptozei (sFasL și Anexina V) și Aβ au concentrații mai mari în plasmă și fluidele orale la subiecții cu BA probabilă comparativ cu subiecții martor. Deoarece saliva este produsă de glandele salivare, în timp ce lichidul crevicular este primar un exudat direct din ser, am căutat să comparăm cele două fluide. Totuși, curând colectarea lichidului crevicular la subiecții din studiu s-a dovedit nepractică și prea invazivă, împiedicând astfel veridicitatea acestor evaluări. Cea mai mare contribuție la saliva orală totală o are glanda parotidă, ce poate fi accesată și

cateterizată prin ductul Stenon. Acest protocol relativ simplu este minim invaziv, produce disconfort minor și are avantajul de a furniza secreție parotidiană pură cu o rată de curgere controlată. Descoperirile noastre susțin, cel puțin în parte, ipoteza conform căreia nivelurile plasmatiche și salivare ale A β , IL-1 β , IL-6 și TNF- α , precum și ale anexinei și sFasL sunt modificate la pacienții cu BA probabilă, comparativ cu subiecții martor. Aceste decoperiri pledează în favoarea utilizării lor în diagnosticul BA probabile.

Creierul nu are drenaj limfatic precum majoritatea celorlalte organe din corp; drenajul se face prin sistemul venos și prin bariera hematoencefalică. A β pare a fi unul dintre produșii transportați în acest mod, după cum este sugerat de faptul că plăcile senile, formate din A β compactat, se acumulează în jurul vaselor din creier. A β dispus în plăci compacte poate fi găsit în spațiile perivasculare Robin-Virchow ale vascularizației cerebrale. Aceste spații constituie canale limfactice pentru pereții vaselor sanguine³⁴. A β poate părăsi SNC prin limfactice de-a lungul acestor spații sau datorită unui anumit grad de permeabilitate a straturilor endoteliale³⁸. Alternativ, pericitele capabile de fagocitoză și astrocitele pot transporta peptidele de A β prin bariera hematoencefalică pentru a fi apoi eliberate în circulație¹³. A β odată ajuns în periferie poate juca rol de antigen activator pentru sistemul imun, ducând la activare imună sistemică, inclusiv producția de citokine inflamatorii, ce s-a observat că sunt crescute în plasmă³⁵⁻³⁹.

Studiul nostru a dezvăluit tendințe clare de creștere a proteinei A β atât în plasma cât și în saliva subiecților cu BA probabilă. Detectarea A β în saliva subiecților martor a fost surprinzătoare. Nu mai puțin adevărat, este posibil ca această proteină în salivă să provină din activarea (de către citokinele proinflamatorii salivare la care se adaugă protecția imună pentru boli

gingivale și alte condiții stomatologice) a keratinocitelor și fibroblastilor din cavitatea bucală. Aceste celule ar putea apoi elibera proteina precursoră a A β într-o manieră asemănătoare celulelor gliale, consecutiv activării de către TNF- α și alte citokine¹⁷. Este posibil ca proteina precursoră să fie apoi scindată de proteazele orale pentru a genera peptide A β imunoreactive, întrucât și alte enzime în afara sistemului secretazelor pot scinda proteina precursoră, inclusiv caspazele activate⁴⁰. Astfel, proteina precursoră ar putea fi clivată de proteaze din placa periodontală, o ipoteză ce trebuie testată în viitor. După cum a fost prezentat anterior, A β depus la nivelul leziunilor cerebrale poate ajunge și în circulație și poate fi incorporat în produsul de secreție al glandelor salivare. Alternativ, A β poate proveni din oro- și nazofaringe, aflate în contiguitate cu cavitatea bucală și au potențialul de a transvaza substanțe în acele zone prin microcirculația locală. Indiferent de mecanismul prin care A β ajunge în cavitatea orală, datele noastre indică o tendință clară a subiecților cu BA probabilă de a avea niveluri de A β semnificativ mai ridicate atât în plasmă cât și în salivă, concentrațiile salivare ne fiind corelate cu cele plasmatiche, astfel reflectând absența unei cât de mici contaminări.

Faptul că probele noastre de salivă nu au fost contaminate cu exsudat din ser din cauza ulceraițiilor orale și problemelor asemănătoare a fost confirmat de lipsa de corelare pentru oricare citokină proinflamatorie testată. Într-adevăr, nu este surprinzător că nu am reușit să obținem corelații semnificative între citokinele testate în plasmă sau în salivă, aceasta datorându-se fluctuațiilor circadiene ale secreției fiecărei citokine în parte²⁸.

Creșterea concentrațiilor citokinelor proinflamatorii, central sau periferic, poate induce o creștere a markerilor solubili ai apoptozei. IL-6 poate regla pozitiv apoptoza indusă de sFas. Concentrațiile crescute de

IL-6 în LCR la subiecții cu BA probabilă au fost corelate semnificativ cu sFas în LCR³⁷. Anexina V, un factor important de limitare a proprietăților procoagulante și proinflamatorii ale unei celule muribunde în timpul apoptozei, se exprimă prin fosfatidilserină. Anexina solubilă nu a fost impicată direct în patogeneza BA, dar are potențialul de a fi un marker detectabil în BA deoarece apoptoza este unul din mecanismele morții neuronale din BA.

În timp ce markerul apoptozei sFasL a arătat, după cum se aștepta, că nivelurile plasmatiche și salivare tind să fie mai ridicate la subiecții cu BA probabilă, comparativ cu subiecții martor, exprimarea anexinei a fost, surprinzător, opusă (Fig. 7). S-a observat că nivelurile plasmatiche și salivare ale anexinei sunt mai ridicate la grupul martor. Nu putem explica complet această observație prin cunoștințele actuale, exceptând reafirmarea faptului că apoptoza nu este un proces specific BA, creșterea anexinei putând fi determinată și de alte cauze. Alternativ, nu putem exclude posibilitatea ca factori precum A β sau citokinele proinflamatorii, prin mecanism competitiv, să stânjenească recunoașterea imună al epitopului specific detectat de kitul ELISA pentru anexină.

Starea de dispoziție a fost de asemenea corelată cu modificările concentrațiilor citokinelor în fluidele orale. A fost dovedit că stresul academic provoacă o creștere a IL-1 β creviculare ce stimulează resorbția osoasă, inhibă formarea osoasă și se regăsește în concentrații mari în zonele de inflamație periodontală³⁵. Deși stările psihice pot să nu fie responsabile pentru neuropatologia BA, este posibil ca starea de dispoziție la pacienții cu BA probabilă să fie corelată cu citokinele proinflamatorii testate în sânge și în salivă. Am testat această ipoteză folosind POMS. Rezultatul POMS arată că subiecții cu BA sunt caracterizați de un profil al dispoziției mai afectat. A fost stabilită o legătură între dispoziție și IL-6 plasmatică la îngrijitorii

subiecților cu BA, în care la îngrijitori s-a observat creșterea IL-6⁴¹. Sunt necesare studii ulterioare care să testeze dacă tulburările de dispoziție la subiecții cu BA probabilă contribuie semnificativ la creșterea observată a concentrațiilor citokinelor plasmatiche și salivare.

În concluzie, datele pe care le-am prezentat în acest studiu preliminar sugerează că markerii testați aici în plasmă și salivă totală pot servi ca indicatori de confirmare pentru unele condiții patologice, inclusiv BA probabilă. Studiul nostru naște noi întrebări, al căror răspuns poate fi oferit de cercetări viitoare. Privită în ansamblu, această linie de cercetare este importantă clinic deoarece ar putea genera mijloace puternice, noi și îmbunătățite pentru diagnosticul și tratamentul precoce al BA probabile. Acest lucru este deosebit de important dacă avem în vedere faptul că aceste tratamente ar putea ameliora semnificativ calitatea vieții pacienților și îngrijitorilor acestora, precum și crește speranța lor de viață, limitată acum, în medie, la 7,3 ani după apariția simptomelor⁴².

Mulțumiri

Această lucrare a fost sponsorizată de către Institutul Național de Diabetologie, Nefrologie și Gastroenterologie (P50 grantul DK 64539), Centrul de Boli Cerebrovasculare, Asociația Alzheimer și Fundația Casei de Economii, Cuneo, Italia, Fundația Casei de Economii, Saluzzo, Italia.

Bibliografie

1. Brookmeyer R, Gray S, Kawas C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health* 1998;88:1337-42.
2. Hendrie HC. Epidemiology of Alzheimer's disease. *Geriatrics* 1997;52:S4-8.
3. Evans DA. Estimated prevalence of Alzheimer's disease in the United States. *Milbank Q* 1990;68:267-89.
4. Fratiglioni L, Grut M, Forsell Y, Viitanen M, Grafstrom M, Holmen K, Ericsson K, Backman L, Ahlborn A, Winblad B. Prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in an elderly urban population.

Relationship with age, sex and education. *Neurol* 1991;41:1886-92.

5. Haass C. Presenile because of presenilin: the presenilin genes and early onset Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol* 1996;9:254-9.
6. Roses AD. Apolipoprotein E affects the rate of Alzheimer's disease expression: Beta-amyloid burden is a secondary consequence dependent on APOE genotype and duration of disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994;53:429-37.
7. Du Y, Dodel RC, Eastwood BJ, Bales KR, Gao F, Lohmuller F, Muller U, Kurz A, Zimmer R, Evans RM, Hake A, Gasser T, Oertel WH, Griffin WS, Paul SM, Farlow MR. Association of an interleukin 1a polymorphism with Alzheimer's disease. *Neurol* 2000; 55:480-3.
8. Nicoll JA, Mrak RE, Graham DI, Stewart J, Wilcock G, MacGowan S, Esiri MM, Murray LS, Dewar D, Love S, Moss T, Griffin WS. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with AD. *Ann Neurol* 2000;47:365-8.
9. Cotman CW. The b-amyloid peptide, peptide self-assembly, and the emergence of biological activities. A new principle in peptide function and the induction of neuropathology. *Ann NY Acad Sci* 1997;814:1-16.
10. Haass C, Selkoe DJ. Cellular processing of beta-amyloid precursor protein and the genesis of amyloid-b peptide. *Cell* 1993;75:1039-42.
11. Li Y-M, Xu M, Lai M-T, Huang Q, Castro JL, DiMuzio-Mower J, Harrison T, Lellis C, Nadin A, Neduveil JG, Register RB, Sardana MK, Shearman MS, Smith AL, Shi X-P, Yin K-C, Shafer JA, Gardell SJ. Photoactivated g-secretase inhibitors directed to the active site covalently label presenilin 1. *Nature* 2000;405:689-94.
12. Sheng JG, Ito K, Skinner RD, Mrak RE, Rovnaghi CR, Van Eldik LJ, Griffin WS. In vivo and in vitro evidence supporting a role for the inflammatory cytokine interleukin-1 as a driving force in Alzheimer pathogenesis. *Neurobiol Aging* 1996;17:761-6.
13. Pluta R, Misicka A, Barcikowska M, Spisacka S, Lipkowski AW, Januszewski S. Possible reverse transport of beta-amyloid peptide across the blood-brain barrier. *Acta Neurochir Suppl* 2000;76:73-7
14. Sutton ET, Thomas T, Bryant MW, Landon CS, Newton CA, Rhodin JA. Amyloid-b peptide induced inflammatory reaction is mediated by the cytokines tumor necrosis factor and interleukin-1. *J Submicrosc Cytol Pathol* 1999;31:313-23.
15. Anderson I, Adinolfi C, Doctrow S, Huffman K, Joy KA, Malfroy B, Soden P, Rupniak HT, Barnes JC. Oxidative signalling and inflammatory pathways in Alzheimer's disease. *Biochem Soc Symp* 2001;67:141-9.
16. Lue LF, Rydel R, Brigham EF, Yang LB, Hampel H, Murphy GM Jr, Brachova L, Yan SD, Walker DG, Shen Y, Rogers J. Inflammatory repertoire of Alzheimer's disease and nondemented elderly microglia in vitro. *Glia* 2001;Jul;35:72-9.
17. Blasko I, Veerhuis R, Stampfer-Kountchev M, Saurwein-Teissl M, Eikelenboom P, Grubeck-Loebenstien B. Costimulatory effects of interferon-gamma and interleukin-1beta or tumor necrosis factor alpha on the synthesis of

Abeta1-40 and Abeta1-42 by human astrocytes. *Neurobiol Dis* 2000;7:682-9.

18. Loo DT, Copani A, Pike CJ, Whittemore ER, Walencewicz AJ, Cotman CW. Apoptosis is induced by beta-amyloid in cultured central nervous system neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:7951-5.
19. Allen JW, Eldadah BA, Huang X, Knoblach SM, Faden AI. Multiple caspases are involved in beta-amyloid-induced neuronal apoptosis. *J Neurosci Res* 2001;65:45-53.
20. Morishima Y, Gotoh Y, Zieg J, Barrett T, Takano H, Flavell R, Davis RJ, Shirasaki Y, Greenberg ME. Beta-amyloid induces neuronal apoptosis via a mechanism that involves the c-Jun N-terminal kinase pathway and the induction of Fas ligand. *J Neurosci* 2001;21:7551-60.
21. Choi C, Park JY, Lee J, Lim JH, Shin EC, Ahn YS, Kim CH, Kim SJ, Kim JD, Choi IS, Choi IH. Fas ligand and Fas are expressed constitutively in human astrocytes and the expression increases with IL-1, IL-6, TNF-a, or IFN-g. *J Immunol* 1999;162:1889-95.
22. Chiappelli F, Prolo P, Mondino F, Rosso MG, Masera MG, Dovio A, Sartori ML, Fanto F, Angeli A. Cellular immune toxicity of the amyloid-b protein and its fragments in human lymphoid cells: Implications for immune mediated processes in Alzheimer's disease. 8th Inter Conf Alzheimer's Dis Related Disorders, July 20-25, 2002; Stockholm, Sweden.
23. Reutelingsperger CP, van Heerde WL. Annexin V, the regulator of phosphatidylserine-catalyzed inflammation and coagulation during apoptosis. *Cell Mol Life Sci* 1997;53:527-32.
24. Ferrer I, Puig B, Krupinski J, Carmona M, Blanco R. Fas and Fas ligand statement in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 2001;102:121-31.
25. Mountz JD, Zhang HG, Hsu HC, Fleck M, Wu J, Al-Maini MH, Zhou T. Apoptosis and cell death in the endocrine system. *Recent Prog Horm Res* 1999;54:235-68.
26. Singh VK, Guthikonda P. Circulating cytokines in Alzheimer's disease. *J Psychiatry Res* 1997;31:657-60.
27. Fillit H, Ding WH, Buee L, Kalman J, Altstiel L, Lawlor B, Wolf-Klein G. Elevated circulating tumor necrosis factor levels in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1991;129:318-20.
28. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Lotsikas A, Zachman K, Kales A, Prolo P, Wong ML, Licinio J, Gold PW, Hermida RC, Mastorakos G, Chrousos GP. Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2603-7.
29. Chiappelli F, Kung MA, Nguyen P, Villanueva P, Farhadian EA, Eversole LR. Cellular immune correlates of clinical severity in oral lichen planus: preliminary association with mood states. *Oral Dis*. 1997 Jun;3:64-70.
30. Schag CA, Ganz PA, Kahn B, Petersen L. Assessing the needs and quality of life of patients with HIV infection: development of the HIV Overview of Problems-Evaluation System (HOPES). *Qual Life Res*. 1992;1:397-413.

31. McNair DM, Lorr M, Droppleman LF. EdITS Manual for the Profile Of Mood States. *Revised* 1992. EdITS/Educational and Industrial Testing Service.
32. Dawson-Saunders B, Trapp RG. *Basic and Clinical Biostatistics. Second Edition.* 1994, Appleton and Lange.
33. Rossi D, Gaidano G. Messengers of cell death: apoptotic signaling in health and disease. *Haematologica.* 2003;88:212-218.
34. Pluta R, Misicka A, Barcikowska M, Spisacka S, Lipkowski AW, Januszewski S. Possible reverse transport of b-amyloid peptide across the blood-brain barrier. *Acta Neurochir Suppl* 2000;76:73-7z.
35. Esumi E, Araga S, Takahashi K. Serum interleukin-2 levels in patients with dementia of the Alzheimer type. *Acta Neurol Scand* 1991; Jul;84:65-7.
36. Licastro F, Pedrini S, Caputo L, Annoni G, Davis LJ, Ferri C, Casadei V, Grimaldi LM. Increased plasma levels of interleukin-1, interleukin-6 and alpha-1-antichymotrypsin in patients with Alzheimer's disease: peripheral inflammation or signals from the brain? *J Neuroimmunol* 2000;103:97-102.
37. Martinez M, Fernandez-Vivancos E, Frank A, De la Fuente M, Hernanz A. Increased cerebrospinal fluid fas (Apo-1) levels in Alzheimer's disease. Relationship with IL-6 concentrations. *Brain Res* 2000;869: 216-9.
38. Hull M, Pasinetti GM, Aisen PS. Elevated plasma neopterin levels in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000;14:228-30.
39. Bauer J, Ganter U, Strauss S, Stadtmuller G, Frommberger U, Bauer H, Volk B, Berger M. The participation of interleukin-6 in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Res Immunol* 1992;143:650-7.
40. Nishimura I, Uetsuki T, Kuwako K, Hara T, Kawakami T, Aimoto S, Yoshikawa K. Cell death induced by a caspase-cleaved transmembrane fragment of the Alzheimer amyloid precursor protein. *Cell Death Differ* 2002;9:199-208.
41. Lutgendorf SK, Garand L, Buckwalter KC, Reimer TT, Hong SY, Lubaroff DM. Life stress, mood disturbance, and elevated interleukin-6 in healthy older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999;54:M434-9.
42. Bracco L, Gallato R, Grigoletto F, Lippi A, Lepore V, Bino G, Lazzaro MP, Carella F, Piccolo T, Pozzilli C, Giometto B, Amaducci L. Factors affecting course and survival in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1994;51:1213-9.

Creșterea 4-hidroxi-2-nonenal, un produs final important al peroxidării lipidelor, în creierul a două linii murine cu îmbătrânire accelerată, SAMP8 și SAMP10

Xuemin Ye, Ph.D.[#], Jae Il Kim, Ph.D.¹, Harry C. Meeker, M.S.¹, Piotr B. Kozłowski, M.D., Ph.D.¹, Yong Sun Kim, M.D., Ph.D.², Richard Rubenstein, Ph.D.¹ and Richard I. Carp, V.M.D., Ph.D.¹

¹NYS Institute for Basic Research in Developmental Disabilities, Staten Island, NY 10314 USA,

²Ilsong Institute for Life Science, Hallym University, Anyang 431-060, South Korea.

Rezumat

Liniile murine cu senescență accelerată (SAMP8 și SAMP10) s-au impus ca modele animale ale procesului de îmbătrânire. În contrast, SAMR1 este o linie strâns înrudită ce prezintă îmbătrânire normală. 4-hidroxi-2-nonenal (HNE), un important produs final al peroxidării lipidelor, joacă un rol important în exercitarea efectelor citopatologice produse de stresul oxidativ in vivo. Folosind o metodă imunocitochimică, am detectat niveluri crescute de proteine HNE-modificate în creierul șoarecilor SAMP8 și SAMP10 față de șoarecii SAMR1. Concentrații crescute de proteine HNE-modificate au fost găsite în citoplasma neuronilor, substanța extracelulară și vasele sanguine din lobul olfactiv, cortex, hipocamp, sept, regiunile paraventriculare, talamus, hipotalamus, trunchiul cerebral și celulele Purkinje din cerebel la șoarecii SAMP8 și SAMP10. Studiile noastre sugerează că (1) stresul oxidativ este prezent la șoarecii SAMP8 și SAMP10 și este posibil să joace un rol în îmbătrânire; (2) HNE poate contribui la modificările citopatologice din creierul acestor șoareci.

Cuvinte cheie: SAMP8, SAMP10, SAMR1, HNE, stres oxidativ, peroxidarea lipidelor.

Introducere

Modelele animale de senescență accelerată au fost obținute din linii genetice murine naturale, derivate din încrucișarea accidentală între șoarecii AKR și una sau mai multe linii murine necunoscute. Liniile genetice predispuse a prezenta semne de îmbătrânire accelerată au devenit cunoscute ca șoareci predispuși la senescență accelerată (senescence-accelerated mouse prone – SAMP)^{1,2}. Unele linii rezul-

tate din aceeași încrucișare sunt rezistente la îmbătrânirea prematură, fiind numite SAMR. Există mai multe linii predispuse la senescență accelerată și patru linii rezistente. Liniile SAMP prezintă un număr de semne comune de senescență prematură, ce includ înăsprirea blanei, lordocifoză, leziuni cutanate perioculare, activitate redusă și durată mică de supraviețuire^{1,3}. În plus, fiecare linie SAMP prezintă un fenotip clinic sau patologic specific. Aceste semne

clinice includ deficite precoce ale învățării și memoriei, cataractă, atrofie cerebrală, osteoporoză senilă și degenerescența articulației temporomandibulare. Dintre seriile SAMP, SAMP8 și SAMP10 prezintă un proces de îmbătrânire cu debut precoce și avansare rapidă, evidențiat prin analiza parametrilor îmbătrânirii, cum ar fi curbele de supraviețuire și un sistem de gradare pentru modificări specifice legate de vârstă³. De asemenea, prezintă o deteriorare semnificativă

#Adresa pentru corespondență: Dr. Xuemin Ye, New York State Institute for Basic Research in Developmental Disabilities, Staten Island, New York 10314 USA, Telefon: 718-494-5155; Fax: 718-698-0896; Email: XYE@hotmail.com

legată de vârstă a memoriei și capacității de învățare la testele de evitare pasivă și activă față de șoarecii SAMR1⁴. Comparativ cu durata de viață a patru dintre liniile SAMR, durata de viață a liniilor SAMP a fost de 43-85% din aceasta, șapte dintre cele nouă linii având o durată de viață mai mică de 61% din media valorii SAMR^{1,2}.

Mecanismul sau mecanismele de inducere a îmbătrânirii accelerate și deficitelor de memorie și învățare asociate cu vârsta la șoarecii SAMP8 și SAMP10 sunt încă neclare. Analizând expresia virusurilor leucemiei murine endogene (MuLV) în creierul șoarecilor cu senescență accelerată (SAMP8) și relația între aceasta și histopatologia cerebrală, Jeong și colab. (2002)⁵ au sugerat că MuLV ar putea juca un rol important în procesele de îmbătrânire cerebrală la șoarecii SAMP8. Mai multe dovezi indică de asemenea că stresul oxidativ ar putea juca un rol important în mai multe stări patologice printre care cancerul, neurodegenerența, ateroscleroza, diabetul și artrita reumatoidă precum și în toxicitatea medicamentoasă, leziunea de reoxigenare postischemică și îmbătrânire⁶. A fost raportat că șoarecii SAMP8 prezintă semne ale stresului oxidativ la nivelul creierului, de pildă scăderea unui parametru relevant de rezonanță electronică paramagnetică (EPR), scăderea activității glutamin-sintetazei și un conținut crescut de carbonil-proteine comparativ cu valorile observate la șoarecii SAMR1⁷.

S-a descoperit că 4-hidroxi-2-nonenal (HNE), un important produs final al peroxidării lipidelor, joacă un rol important în apariția efectelor citopatologice observate în timpul stresului oxidativ in vivo⁸. În prezentul studiu, folosind o metodă imunocitochimică, am cercetat prezența și/sau localizarea proteinelor HNE-modificate în creierul șoarecilor SAMP8, SAMP10 și SAMR1. Am pornit de la ipoteza că HNE poate exista în creierul șoarecilor SAMP8 și SAMP10 și poate juca un rol

important în procesul de îmbătrânire și că HNE poate contribui la stresul oxidativ în creierul animalelor cu senescență accelerată.

Materiale și metodă

Animalele

Liniile SAMP8/Ta, SAMP10/Ta și SAMR1/Ta au fost oferite de Toshio Takeda (Kyoto University, Kyoto, Japonia) și au fost menținute în colonia noastră de animale în ultimii 10 ani ca linii familiale. Șoarecii AKR/J și C57BL/6J au fost procurați de la Jackson Laboratories (Bar Harbour, ME, USA). Animalele SAMR1 și SAMP8 fără patogeni au fost obținute respectiv de la Dr. J.F. Flood și Dr. J.E. Morley (1994)⁹ și au fost ținute în cuști Thoren într-o locație controlată separat de colonia animală principală. Șoarecilor fără patogeni li s-a prelevat sânge și au fost cercetați serologic pentru patogeni murini comuni în cadrul serviciului de testare serologică de la Charles River Laboratories. Acești șoareci au rămas fără patogeni. Toți șoarecii au fost supuși unui ciclu lumină – întuneric de 12 ore. Animalele au dispus de apă și hrană ad libitum. În fiecare grup au fost cel puțin șapte șoareci. Experimentele au fost aprobate de către Comitetul de Îngrijire și Folosire Instituționalizată a Animalelor din cadrul institutului nostru.

Prepararea mostrelor tisulare

Toți șoarecii (în jurul vârstei de 15 luni) au fost aneșteziți prin injecție intraperitoneală de pentobarbital sodic (Nembutal) și perfuzați cu soluție salină tamponată cu fosfat (PBS) urmată de paraformaldehidă 4% în PBS. S-a efectuat disecția creierelor. Specimenele de creier au fost fixate în același fixator pe durata unei nopți și s-au obținut șapte secțiuni tisulare corespunzătoare nivelurilor 180, 250, 340 și 500 din Sidman's Mouse Brain Atlas¹⁰. Probele tisulare au fost apoi incluse în blocuri de parafină în vederea

obținerii de secțiuni histologice de 7 μm grosime. Secțiunile au fost așezate pe lame acoperite cu poli-L-lisina și lăsate să se usuce peste noapte în aer la 37°C.

Imunohistochimia

Secțiunile au fost deparafinate în xilen, introduse în etanol 100% și apoi rehidratate în soluții alcoolice gradate anterior spălării în PBS. Imunocolorarea s-a efectuat cu un kit de imunodectie pentru anticorpi murini primari pe țesut de șoarece (kit M.O.M și/sau kit Vecstain ABC, Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA). Peroxidazele endogene au fost distruse prin imersie în H₂O₂ 3% în metanol 100% timp de 15 min. Locurile de legare nespecifice au fost blocate prin expunere la o soluție Ig-blocantă în PBS; incubarea s-a efectuat timp de 30 min. la temperatura camerei. În continuare, secțiunile au fost incubate peste noapte la 4°C cu anticorpi monoclonali murini anti-HNE-proteine (1:200) (oferiți de Koji Uchida, Nagoya University, Nagoya, Japonia). Pentru martorii negativi anticorpii primari au fost înlocuiți cu ser non-imun de iepure sau ser de șoarece. Pentru testul supersensibil pentru fosfatază alcalină, după reacția cu anticorpii primari și spălări secțiunile au fost incubate secvențial la temperatura camerei cu anticorpi biotinați secundari (1:100), streptavidină conjugată cu fosfatază alcalină (1:100) și substrat cromogen (BioGenex Laboratories, San Ramon, CA)¹¹. Unele secțiuni au fost contracolorate cu violet crezil.

Rezultate

Tabelul 1 prezintă o comparație între intensitatea colorației imune pentru HNE în diferite regiuni ale creierului la șoarecii SAMR1, SAMP8 și SAMP10. În creierul șoarecilor SAMP8 și SAMP10 au fost descoperite niveluri crescute ale proteinelor modificate HNE față de șoarecii martori SAMR1. Această colorație intensă a proteinelor modi-

Tabelul 1. Comparație între intensitatea imunocolorării pentru HNE în diferite regiuni cerebrale la șoarecii SAMR1, SAMP8 și SAMP10.

Regiunea cerebrală	SAMR1	SAMP8	SAMP10
Cortex	+	+++	+++
Septum	+	++	++
Hipocamp	+	+++	+++
Talamus	+	+++	++
Hipotalamus	+	++	++
Trunchiul cerebral	+	+++	++
Cerebel	+	+++	+++

Notă: +: colorație slabă, ++: colorație moderată, +++: colorație intensă.

ficat HNE a fost detectată în citoplasma neuronală, materia extracelulară și vasele sanguine din lobul olfactiv, cortex, hipocamp, sept, regiunile paraventriculare, talamus, hipotalamus și trunchiul cerebral; colorația a fost de asemenea observată în celulele Purkinje din cerebel la șoarecii SAMP8 și SAMP10.

În cortexul șoarecilor SAMR1 a fost detectată o colorație foarte slabă a unui număr mic de neuroni (Fig. 1A). În contrast, numărul celulelor ce s-au colorat imun pentru HNE este mult mai mare în cortexul șoarecilor SAMP8 și SAMP10 față de SAMR1 (Fig. 1B-1D). Neuronii colorați intens pentru HNE s-au găsit în toate straturile cortexului, în special în straturile 1 și 2 (Fig. 1B). Imunoreactivitatea HNE a fost observată în citoplasmă și în apropierea nucleului neuronal (Fig. 1B-1D), precum și în celulele din structura vaselor sanguine din cortexul șoarecilor SAMP8 și SAMP10 (Fig. 1B-1D). În neuronii din hipocamp și zonele paraventriculare, la șoarecii SAMR1, imunocolorația HNE a fost de intensitate scăzută (Fig. 1E). O imunocolorație HNE intensă atât a neuronilor (săgeți) cât și a celulelor din structura vaselor sanguine a fost observată în hipocampul șoarecilor SAMP8 (Fig. 1F și 1G) și SAMP10 (Fig. 1H). Colorația cea mai intensă s-a concentrat în straturile granular

și piramidal din hipocamp și girusul dințat. Celulele vaselor sanguine ce s-au colorat imun pentru HNE au fost mai numeroase în complexul hipocampal la șoarecii SAMP8 și SAMP10 față de șoarecii SAMR1.

La nivelul fimbrii hipocampului, striei terminale și stratului subependimar al ventriculilor laterali s-au descoperit neuroni imunocolorați pentru HNE mai intens la șoarecii SAMP8 față de șoarecii SAMR1 (Fig. 2A și 2B). Imunocolorația HNE mai intensă a neuronilor și celulelor vaselor sanguine a fost observată în talamus (Fig. 2D), hipotalamus (Fig. 2E), putamen (Fig. 2F), trunchiul cerebral (Fig. 2G) și nucleii reticulari parvocelulari (Fig. 2H) la șoarecii SAMP8 comparativ cu șoarecii SAMR1. La nivelul talamusului, imunoreactivitatea HNE a fost detectată în neuroni din mai multe regiuni incluzând nucleul habenular lateral și nucleul talamic paraventricular. Șoarecii SAMP8 și SAMP10 prezintă imunoreactivitate HNE crescută la nivelul hipotalamusului, în special în hipotalamusul paraventricular și aria preoptică.

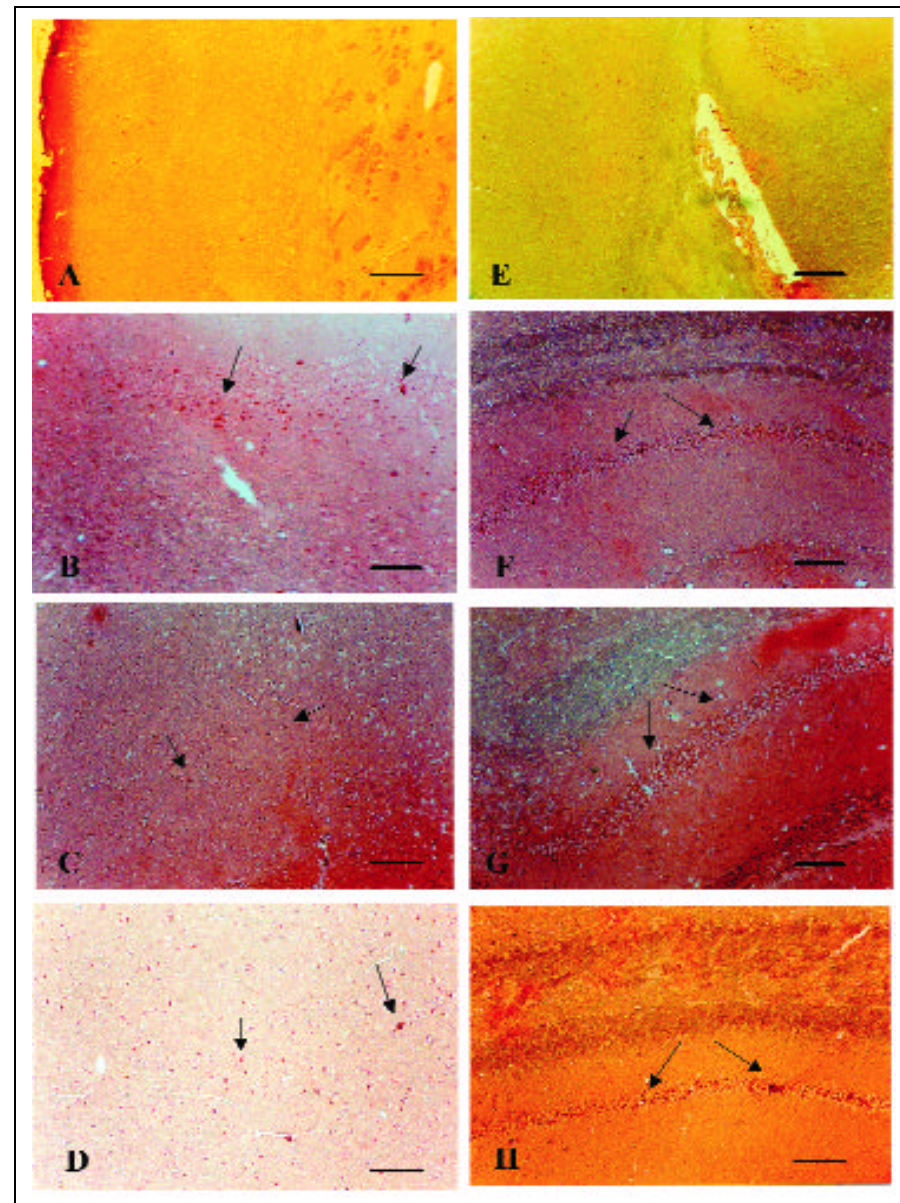
În trunchiul cerebral al șoarecilor SAMR1 neuronii colorați HNE au fost foarte puțini iar intensitatea colorației foarte slabă (Fig. 3A). În contrast, numărul și intensitatea imunocolorației HNE a neuronilor (săgeți) au fost crescute în ariile nucleilor cerebeloși intercalați, nucleilor gigantocelulari și nucleilor reticulari

laterali paraventriculari la șoarecii SAMP8 (Fig. 3B-3D). S-au identificat mai mulți neuroni intens imunocolorați HNE în cerebel și ariile paraventriculare precum și celule Purkinje (săgeți) la șoarecii SAMP8 și SAMP10 (Fig. 3F și 3G) comparativ cu șoarecii SAMR1 (Fig. 3E). La nivelul tuberculului olfactiv, cea mai izbitoare observație a fost colorația intensă a neuronilor din stratul plexiform intern din bulbul olfactiv la șoarecii SAMP8 și SAMP10. Imunocolorația HNE a fost de asemenea observată la nivelul celulelor din structura vaselor sanguine (Fig. 3H)

Discuții

Mecanismul (mecanismele) de inducere a îmbătrânirii accelerate și a deficitelor de memorie și învățare legate de vârstă la șoarecii SAMP8 și SAMP10 sunt încă necunoscute. Rezultatele noastre indică niveluri foarte mici de HNE în creierul șoarecilor martor SAMR1 și niveluri semnificativ crescute în creierul șoarecilor SAMP8 și SAMP10. Rezultatele studiului sugerează că acumularea HNE poate fi legată de pierderea memorie și de procesul de îmbătrânire accelerată observat la șoarecii SAMP8 și SAMP10. Takemura și colab.¹² au raportat o imunocolorare mai rapidă pentru proteina asemănătoare amiloidului beta (AβP) cu anticorpi policlonali pentru AβP la șoarecii SAMP8 comparativ cu martorii SAMR1 de vârstă egală. Ariile din creierul șoarecilor SAMP8 ce prezentau cea mai intensă marcare AβP au fost cortexul cingulat, hipocampul, septul și trunchiul cerebral. Distribuția beta amiloidului la șoarecii SAMP8 este foarte asemănătoare cu distribuția proteinelor modificate HNE la șoarecii SAMP8 și SAMP10 raportată în acest studiu. Rezultatele noastre arată că densitatea mare de proteine modificate HNE a fost detectată în citoplasma neuronilor, substanța extracelulară și vasele sanguine din lobul olfactiv, hipocamp, sept, ariile paraventriculare, talamus, hipotala-

Figura 1. A. Foarte puțini neuroni, imunocolorați slab pentru HNE, descoperiți în cortexul (straturile I - VI) șoarecilor SAMR1. Bara de scală: 200 μm. B. Creșterea numărului și a intensității imunocolorării pentru HNE a neuronilor (săgeți) în cortexul (cortexul frontoparietal, stratul II, aria motorie) șoarecilor SAMP8. Bara de scală: 100 μm. C. Creșterea numărului și a intensității imunocolorării pentru HNE a neuronilor (săgeți) și a celulelor vasculare în cortexul (straturile III-VI) șoarecilor SAMP8. Bara de scală: 100 μm. D. Creșterea numărului și a intensității imunocolorării pentru HNE a neuronilor (săgeți) în cortexul (straturile III-VI) șoarecilor SAMP10. Bara de scală: 100 μm. E. Foarte puțini neuroni, slab colorați pentru HNE descoperiți în cortexul, ariile paraventriculare și hipocampus șoarecilor SAMR1. Bara de scală: 200 μm. F. Creșterea numărului și a intensității imunocolorării pentru HNE a neuronilor (săgeți) și a celulelor vasculare în hipocampus (CA2) șoarecilor SAMP8. Bara de scală: 100 μm. G. Creșterea intensității imunocolorării pentru HNE a neuronilor (săgeți) și celulelor vasculare din hipocampus (CA1) șoarecilor SAMP8. Bara de scală: 100 μm. H. Creșterea numărului și a intensității imunocolorării pentru HNE a neuronilor (săgeți) în hipocampus (CA2) șoarecilor SAMP10. Bara de scală: 100 μm.



mus, trunchiul cerebral și celulele Purkinje din cerebel la șoarecii SAMP8 și SAMP10. De fapt, acest aspect sugerează că peroxidarea

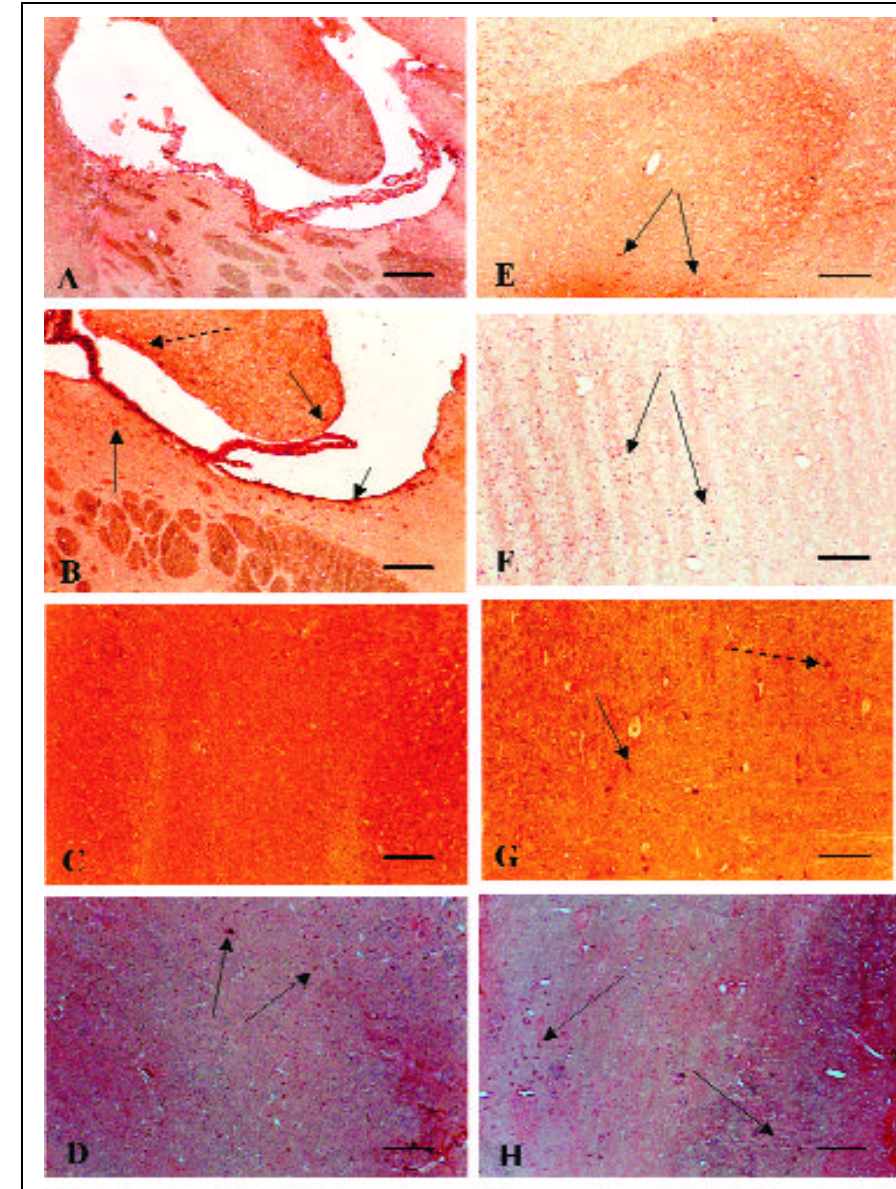
lipidelor ca urmare a prezentei radicalilor liberi ar putea fi implicată în depunerea de amiloid observată în amiloidoza din boala Alzheimer¹³.

Rezultatele noastre susțin ipoteza că peroxidarea lipidelor poate apărea în orice tip de depozit amiloid din amiloidoza localizată și sistemică, ipoteză sugerată de Ando și colab. (1998)¹³. A fost de asemenea raportat că unele celule perivascularare din creierul pacienților cu boală Alzheimer au reacționat cu anticorpii anti-HNE¹³. Creșterea proteinelor modificate HNE în celulele perivascularare din creierul șoarecilor SAMP8 și SAMP10 sugerează că aceste celule pot suferi de pe urma stresului oxidativ și, în consecință, pot contribui la formarea de amiloid, după cum a fost sugerat de Ando și colab. (1998)¹³.

Dovezi experimentale importante susțin ideea că îmbătrânirea în general și îmbătrânirea sistemului nervos central, în particular, pot fi în parte cauzate de leziunile produse de radicalii liberi de oxigen și de produșii intermediari ai acestora^{11,14-16}. S-a descoperit că există o creștere legată de vârstă a conținutului de substanțe acid tiobarbituric-reactive (TBARS) precum și o scădere a conținutului de glutatoin la șoarecii SAMP8¹⁷. A fost de asemenea raportat că proteinele oxidate se acumulează în creierul șoarecilor SAMP8 mai rapid decât la șoarecii SAMR1¹⁷. Creierul este foarte vulnerabil la agresiunea oxidativă datorită utilizării crescute de oxigen la acest nivel, concentrației mari de acizi grași polinesaturați și a metalelor tranziționale precum fierul, asociate unei concentrații scăzute de antioxidanți citoplasmatici¹⁸. Peroxidarea lipidelor membranare celulare, precum și leziunile oxidative la nivelul proteinelor și ADN-ului au fost propuse ca explicații posibile în favoarea apariției deficitelor funcționale legate de vârstă în multe organe, inclusiv creierul¹⁹.

Peroxidarea lipidelor este consecința producției și propagării reacțiilor radicalilor liberi, implicând în primul rând acizii grași polinesaturați membranari; acest proces biochimic a fost implicat în patogenoza a numeroase boli⁶. Fragmentarea peroxidativă a acizilor

Figura 2. A. Foarte puțini neuroni, slab imunocolorați pentru HNE descoperiți în fimbria hipocampusului, stria terminală și stratul subependimar al ventriculilor laterali din creierul șoarecilor SAMR1. Bara de scală: 200 μm. B. Creșterea numărului și a intensității imunocolorării pentru HNE a neuronilor (săgeți) în fimbria hipocampusului, stria terminală și stratul subependimar al ventriculilor laterali din creierul șoarecilor SAMP8. Bara de scală: 200 μm. C. Foarte puțini neuroni, slab colorați pentru HNE descoperiți în talamusul șoarecilor SAMR1. Bara de scală: 100 μm. D. Creșterea numărului și a intensității imunocolorării pentru HNE a neuronilor (săgeți) în talamusul șoarecilor SAMP8. Bara de scală: 100 μm. E - H. Creșterea numărului și a intensității imunocolorării pentru HNE a neuronilor (săgeți) și a celulelor vasculare în hipotalamusul (E), putamenul (F), trunchiul cerebral (G) și nucleii reticulari parvocelulari din creierul șoarecilor SAMP8. Bara de scală: 100 μm.



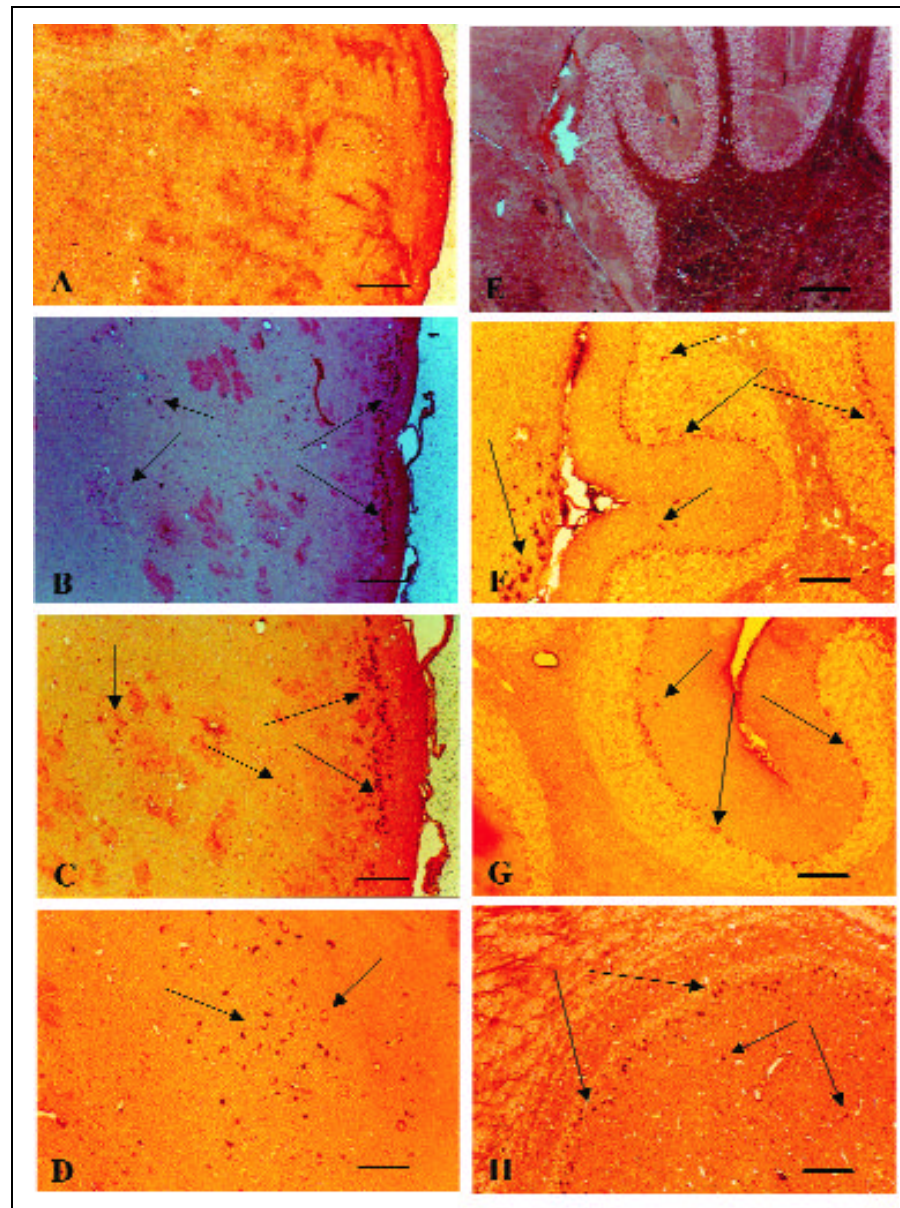
grași polinesaturați a fost de asemenea implicată în patogenoza mai multor tipuri de leziuni celulare și în special în leziunile celulare produse de anumite substanțe toxice²⁰. Între acestea halogenurile metalelor alcaline, tetraclorura de carbon, triclorobrommetanul, cloroformul, dibrom-

etanul și halotanul; în plus, paracetamolul, brombenzenul, fierul, compușii de bipiridil, alcoolii alilici și, în unele cazuri, etanolul au fost dovediți ca stimulanti ai peroxidării lipidelor²¹. A fost raportat că aldehidele generate endogen în timpul procesului de peroxidare lipidică

sunt implicate (dacă nu sunt chiar cauza) în majoritatea efectelor fiziopatologice asociate cu stresul oxidativ la nivel celular și tisular²². Între aldehidele derivate în urma peroxidării lipidelor, HNE este considerat principalul responsabil pentru efectele citopatologice observate în timpul stresului oxidativ in vivo²². HNE joacă un rol în inhibiția sintezei proteinelor și ADN-ului, în inactivarea enzimelor, stimularea fosfolipazei C și reducerea cooperării celulare la nivelul joncțiunilor intracelulare. HNE modulează exprimarea mai multor gene, inclusiv c-myc și genele globinei²³, procolagenului de tip I²⁴, aldolaz-reductazei²⁵, c-myc²⁶ și genei factorului de creștere transformat β1²⁷. Tratarea celulelor epiteliale din ficat de șobolan (RL34) cu HNE a determinat depleția glutatoinului intracelular (GSH) și formarea agregatelor proteină-HNE în membrana plasmatică. În plus, HNE a indus puternic producerea intracelulară de peroxid și a activat semnalele căilor metabolice de stres cum ar fi c-Jun N-terminal kinaza (JNK) și proteinkinaza mitogen-activată p38 (MAPK) în aceste celule⁸. HNE declanșează căi de semnalizare celulară, ducând la activarea proteinei activatoare-1 (AP-1)^{8,28}. De asemenea, s-a descoperit că HNE induce exprimarea glutatoin S-transferazei (GST-P), enzima ce catalizează conjugarea substanțelor chimice glutatoin-reactive și joacă un rol important în protecția celulelor în fața leziunilor oxidative²⁹.

HNE este puternic neurotoxic, niveluri crescute fiind găsite în creierul pacienților cu boală Alzheimer, boală Parkinson și scleroză laterală amiotrofică (SLA)^{13,30-32}. HNE este de asemenea crescut în creier după leziunile ischemice³³. HNE este puternic reactiv și se poate combina cu multe ținte celulare²², și are capacitatea de a afecta proteozomii³⁴. Efectul HNE asupra proteozomilor ar putea duce la creșterea nivelurilor de proteine neprocesate dar ubiquitate^{35,36}. Din ce în ce mai multe dovezi sugerează că nivelurile crescute de proteine

Figura 3. A. Foarte puțini neuroni, slab colorați pentru HNE, descoperiți în trunchiul cerebral al șoarecilor SAMR1. Bara de scală: 100 μm. B - C. Creșterea numărului și a intensității imunocolorării pentru HNE a neuronilor (săgeți) în aria nucleilor gigantocelulari și a nucleilor reticulari laterali paraventriculari din creierul șoarecilor SAMP8. B. Bara de scală: 200 μm. C. Bara de scală: 100 μm. D. Creșterea numărului și a intensității imunocolorării pentru HNE a neuronilor (săgeți) în zona nucleilor cerebeloși intercalați din creierul șoarecilor SAMP8. Bara de scală: 50 μm. E. Foarte puțini neuroni, slab colorați pentru HNE descoperiți în cerebelul și ariile paraventriculare din creierul șoarecilor SAMR1. Bara de scală: 200 μm. F. Creșterea numărului și a intensității colorației pentru HNE a neuronilor și celulelor Purkinje (săgeți) în ariile paraventriculare și cerebelul șoarecilor SAMP8. Bara de scală: 100 μm. G. Creșterea numărului și a intensității colorației pentru HNE a neuronilor și celulelor Purkinje (săgeți) în cerebelul șoarecilor SAMP10. Bara de scală: 100 μm. H. Creșterea numărului și a intensității imunocolorării pentru HNE a neuronilor (săgeți) și celulelor vasculare în bulbul olfactiv al șoarecilor SAMP10. Bara de scală: 100 μm.



ubiquinate sau neprocesate fac celulele sensibile la stresul oxidativ și moarte apoptotică^{37,38}. Tratarea liniilor celulare NT-2 și SK-N-MC cu

HNE a dus la apoptoză. Asocierea HNE cu proteozomia duce la creșterea nivelurilor de protein carbonili și proteine ubiquinate și la scăderea

funcției proteozomale. S-au observat, de asemenea, scăderea activității metabolice, eliberarea citocromului c și activarea caspazei-3, urmate de modificări apoptotice cum sunt condensarea cromatinei, micșorarea celulelor, fragmentarea ADN și moartea celulară³⁹.

A fost de asemenea raportat că exprimarea MuLV endogen este crescută în creierul șoarecilor SAMP8 comparativ cu cei SAMR1^{5,40,41}. Imunohistochimia și microscopia electronică au arătat colocalizarea MuVL cu astrocitoză și vacuolizare. S-a sugerat cu MuVL ar putea juca un rol important în procesul de îmbătrânire cerebrală la șoarecii SAMP8^{41,42}. Sunt necesare cercetări ulterioare asupra relației între creșterea exprimării MuVL și creșterea stresului oxidativ la șoarecii SAMP8. Este posibil ca supraexprimarea MuVL să producă stres oxidativ la șoarecii SAMP8.

Figura 4 arată posibilele urmări ale stresului oxidativ în creierul șoarecilor SAMP8 și SAMP10. Rezultatele noastre sugerează o creștere globală a concentrației proteinei modificate HNE în neuronii din creierul șoarecilor SAMP8 și SAMP10 comparativ cu șoarecii SAMR1, în special în straturile 1 și 2 din cortex și în straturile granular și piramidale și hipocamp. Această particularitate s-ar putea datora unei sau unor mutații genetice necunoscute apărute la șoarecii SAMP8 și SAMP10 sau supraexprimării MuVL ce determină stres oxidativ global la nivelul creierului. Intensificarea stresului oxidativ poate duce la producerea proteinelor modificate HNE, care la rândul lor duc la creșterea stresului oxidativ. Creșterea concentrației proteinelor modificate HNE în acești neuroni poate altera funcționarea lor normală și poate produce atrofia corticală observată la aceste animale⁴³⁻⁴⁶. Deoarece neuronii din hipocamp sunt importanți în procesele de memorie și învățare, creșterea proteinelor modificate HNE la acest nivel poate juca un rol important în apariția precoce a deficitelor de învățare și memorie la

șoarecii SAMP8 și SAMP10. Degenerarea neuronală din talamus și hipotalamus poate cauza disfuncția sistemului neuroendocrin și modificări metabolice ce duc la apariția semnelor generale de îmbătrânire inclusiv înăsprirea blanei și leziunile cutanate perioculare. Am observat de asemenea creșterea concentrației proteinelor modificate HNE în neuronii din trunchiul cerebral și celulele Purkinje din cerebel la șoarecii SAMP8 și SAMP10 comparativ cu șoarecii SAMR1. Întrucât celulele Purkinje joacă un rol important în activitatea motorie, este posibil ca afectarea neuronilor Purkinje de către stresul oxidativ să fie responsabilă pentru reducerea activității observată la șoarecii SAMP8 și SAMP10. În final, creșterea nivelurilor de proteine modificate HNE în neuroni poate determina apoptoză neuronală, neurodegenerescență și atrofie cerebrală la șoarecii SAMP8 și SAMP10. Studiile noastre sugerează că: (1) stresul oxidativ apare la șoarecii SAMP8 și SAMP10 și poate juca un rol în procesul de îmbătrânire; (2) HNE contribuie la leziunile oxidative în creierul animalelor cu senescență accelerată.

Mulțumiri

Autorii doresc să își exprime recunoștința pentru Dr. Koji Uchida pentru oferirea anticorpilor monoclonali anti-HNE. Autorii apreciază ajutorul valoros al D-nei Sharon Mathier și D-lui. Daniel Klitnick pentru pregătirea grafică și D-nei Joanne Stocker pentru editare și ajutorul valoros în pregătirea manuscrisului.

Bibliografie

1. Takeda T., Senescence-accelerated mouse (SAM): a biogerontological resource in aging research. *Neurobiol Aging* 1999; 20: 105-10.
2. Takeda T., Hosokawa M., Higuchi K., Senescence-accelerated mouse (SAM): a novel murine model of accelerated senescence. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 911-19.
3. Hosokawa M., Grading score system; a method of evaluation of the degree of senescence in Senescence-Accelerated Mouse

(SAM). In: Takeda T., ed., *The SAM Model of Senescence*. Elsevier, Amsterdam, 1994: 23-8.

4. Flood J.F., Morley J.E., Learning and memory in the SAMP8 mouse. *Neurosci Biobehav Rev* 1998; 22: 1-20.
5. Jeong B.H., Jin J. K., Choi E.K., Lee Y.E., Meeker H.C., Kozak C.A., Carp R.I., Kim Y.S., Analysis of the expression of endogenous murine leukemia viruses in the brains of senescence-accelerated mice (SAMP8) and the relationship between expression and brain histopathology. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61(11): 1001-12.
6. Halliwell B., Gutteridge J.M.C., *Free Radicals in Biology and Medicine*, 2nd Ed., Oxford: Clarendon Press, 1989.
7. Butterfield A.B., Howard B.J., Yatin D., Allen K.L., Carney J.M., Free radical oxidation of brain proteins in accelerated senescence and its modification by N-tert-butylphenylnitron. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 674-8.
8. Uchida K., Shiraishi M., Naito Y., Torii Y., Nakamura Y., Osawa T., Activation of stress signaling pathways by the end product of lipid peroxidation. *J Biol Chem* 1999; 274(4): 2234-42.
9. Flood J.F., Morley J.E., Studies on genetic aspects of impaired learning, memory in SAMP8 mice. In: Takeda T., ed., *The SAM Model of Senescence*. Elsevier, Amsterdam, 1994: 405-8.
10. Sidman R.L., Angevine Jr. J.B., Pierce E.T., *Atlas of the Mouse Brain and Spinal Cord*. Harvard University Press, Harvard, 1971.
11. Ye X., Scallet A.C., Kascak R.J., Carp R.I., Astrocytosis and amyloid deposition in scrapie-infected hamsters. *Brain Res* 1998; 809: 277-87.
12. Takemura M., Nakamura S., Akiguchi I., Ueno M., Oka N., Ishikawa S., Shimada A., Kimura J., Takeda T., Beta/A4 protein like immunoreactive granular structures in the brain of senescence-accelerated mouse. *Am J Pathol* 1993; 142: 1887-97.
13. Ando Y., Brännström T., Uchida K., Nyhlin N., Näsman B., Suhr O., Yamashita T., Olsson T., Salhy M.E., Uchino M., Ando M., Histochemical detection of 4-hydroxynonenal protein in Alzheimer amyloid. *J Neurol Sci* 1998; 156: 172-6.
14. Harman D., Free radical theory of aging: origin of life, evolution and aging. *Age* 1980; 3: 100-2.
15. Harman D., Free radical theory of aging. *Mutat Res* 1992; 275: 257-66.
16. Harman D., Free-radical theory of aging? Increasing the functional life span. *Ann NY Acad Sci* 1994; 717: 1-15.
17. Liu J., Mori A., Age-associated changes in superoxide dismutase activity, thiobarbituric acid reactivity, and reduced glutathione level in the brain and liver in senescence accelerated mice (SAM): a comparison with ddY mice. *Mech Aging Dev* 1993; 71: 23-30.
18. Reiter R.J., Oxidative processes and antioxidant defense mechanisms in the aging brain. *FASEB J* 1995; 9: 526-33.
19. Stadtman E.R., Protein oxidation and aging. *Science* 1992; 257: 1220-24.
20. Masaki N., Kyle M.E., Farber J.L., tert-Butyl Hydroperoxide kills cultured hepatocytes by peroxidizing membrane lipids. *Arch Biochem Biophys* 1989; 269: 390-9.
21. Poli G., Albano E., Dianzani M.U., The role of lipid peroxidation in liver damage. *Chem Phys Lipids* 1987; 45(2-4): 117-42.
22. Esterbauer H., Schauer R.J., Zollner H., Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radicals Biol Med* 1991; 11: 81-128.
23. Fazio V.M., Barrera G., Martinotti S., Farace M.G., Giglioli B., Frati L., Manzari V., Dianzani M.U., 4-Hydroxynonenal, a product of cellular lipid peroxidation, which modulates c-myc and globin gene expression in K562 erythroleukemic cells. *Cancer Res* 1992; 52(18): 4866-71.
24. Parola M., Pinzani M., Casini A., Albano E., Poli G., Gentilini A., Gentilini P., Dianzani M.U., Stimulation of lipid peroxidation or 4-hydroxynonenal treatment increases procollagen alpha 1 (I) gene expression in human liver fat-storing cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 194(3): 1044-50.
25. Spycher S., Tabataba-Vakili S., O'Donnell V.B., Palomba L., Azzi A., 4-hydroxy-2,3-trans-nonenal induces transcription and expression of aldose reductase. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 226(2): 512-16.
26. Barrera G., Pizzimenti S., Serra A., Ferretti C., Fazio V.M., Saglio G., Dianzani M.U., 4-hydroxynonenal specifically inhibits c-myc but does not affect c-fos expressions in HL-60 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 227(2): 589-93.
27. Leonarduzzi G., Scavazza A., Biasi F., Chiarotto E., Camandola S., Vogl S., Dargel R., Poli G., The lipid peroxidation end product 4-hydroxy-2,3-nonenal up-regulates transforming growth factor beta1 expression in the macrophage lineage: a link between oxidative injury and fibrosclerosis. *FASEB J* 1997; 11(11): 851-7.
28. Rao G., Glasgow W.C., Eling T.E., Runge M.S., Role of hydroperoxyeicosatetraenoic acids in oxidative stress-induced activating protein 1 (AP-1) activity. *J Biol Chem* 1996; 271(44): 27760-4.
29. Fukuda A., Nakamura Y., Ohigashi H., Osawa T., Uchida K., Cellular response to the redox active lipid peroxidation products: induction of glutathione S-transferase P by 4-hydroxy-2-nonenal. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 236: 505-9.
30. Montine K.S., Olson S.J., Amarnath V., Whetsell Jr. W.O., Graham D.G., Montine T.J., Immunohistochemical detection of 4-hydroxy-2-nonenal adducts in Alzheimer's disease is associated with inheritance of APOE4. *Am J Pathol* 1997; 150: 437-43.
31. Pedersen W.A., Fu W., Keller J.N., Markesbery W.R., Appel S., Smith R.G., Kasarskis E., Mattson M.P., Protein modification by the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal in the spinal cords of amyotrophic lateral sclerosis patients. *Ann Neurol* 1998; 44: 819-24.
32. Yoritaka A., Hattori N., Uchida K., Tanaka M., Stadtman E.R., Mizuno Y., Immunohistochemical detection of 4-

- hydroxy-nonenal protein adducts in Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 2696-701.
33. Yoshino H., Hattori N., Urabe T., Uchida K., Tanaka M., Mizuno Y., Postischemia accumulation of lipid peroxidation products in the rat brain: immunohistochemical detection of 4-hydroxy-2-nonenal modified proteins. *Brain Res* 1997; 767: 81-6.
34. Okada K., Wangpoengtrakul C., Osawa T., Toyokuni S., Tanaka K., Uchida K., 4-Hydroxy-2-nonenal-mediated impairment of intracellular proteolysis during oxidative stress. Identification of proteasomes as target molecules. *J Biol Chem* 1999; 274: 23787-93.
35. Grimm L.M., Osborne B.A. Apoptosis and the proteasome. *Results Probl Cell Differ* 1999; 23: 209-28.
36. Mezey E., Dehejia A., Harta G., Papp M.I., Polymeropoulos M.H., Brownstein M.J., Alpha-synuclein in neurodegenerative disorders, murderer or accomplice? *Nature Med* 1998; 4: 755-9.
37. Bence N.F., Sampat R.M., Kopito R.R., Impairment of the ubiquitin-proteasome system by protein aggregation. *Science* 2001; 292: 1552-5.
38. McNaught K.S., Olanow C.W., Halliwell B., Isacson O., Jenner P., Failure of the ubiquitin-proteasome system in Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 589-94.
39. Hyun D.H., Lee M.H., Halliwell B., Jenner P., Proteasomal dysfunction induced by 4-hydroxy-2,3-trans-nonenal, an end-product of lipid peroxidation: a mechanism contributing to neurodegeneration? *J Neurochem* 2002; 83: 360-70.
40. Carp R.I., Meeker H.C., Caruso V., Sersen E., Scrapie-strain-specific interactions with endogenous murine leukaemia virus. *J Gen Virol* 1999; 80: 5-10.
41. Meeker H.C., Carp R.I., Titers of murine leukemia virus are higher in brains of SAMP8 than SAMR1 mice. *Neurobiol Aging* 1997; 18: 543-7.
42. Carp R.I., Meeker H.C., Chung R., Kozak C.A., Hosokawa M., Fujisawa H., Murine leukemia virus in organs of senescence-prone and -resistant mouse strains. *Mech Ageing Dev* 2002; 123: 575-84.
43. Akiguchi I., Yagi H., Ueno M., Takemura M., Kitabayashi T., Seriu N., Kawamata T., Nakamura S., Shimada A., Takeda T., Age related morphological changes in the brain of senescence-accelerated mouse (SAMP8). In: Takeda T., ed., *The SAM Model of Senescence*. Elsevier Science B.V., 1994: 67-72.
44. Shimada A., Ohta A., Akiguchi A., Takeda T., Inbred SAMP10 as a mouse model of spontaneous, inherited brain atrophy. In: Takeda T., ed., *The SAM Model of Senescence*. Elsevier, Amsterdam, 1994: 95-9.
45. Halliwell B., Reactive oxygen species and central nervous system. *J Neurochem* 1992; 59: 1609-23.
46. McCracken E., Graham D.I., Nilsen M., Stewart J., Nicoll J.A., Horsburgh K., 4-Hydroxynonenal immunoreactivity is increased in human hippocampus after global ischemia. *Brain Pathol* 2001; 11: 414-21.

Deficitul cognitiv lejer: predictorii funcționali pentru progresia spre boală Alzheimer

Michael Borrie, M.B., ChB^{1,2#}, Matthew Smith, BA(H)², Jennie Wells, M.D.^{1,2}

¹Division of Geriatric Medicine, Department of Medicine, University of Western Ontario, London, Ontario, Canada

²Parkwood Hospital, St. Joseph's Health Care, London, Ontario, Canada

Rezumat

Scopul acestei analize retrospective a fost evaluarea capacității predictive a parametrilor activităților cotidiene pentru progresia spre boală Alzheimer (BA) după un diagnostic de deficit cognitiv lejer (Mild Cognitive Impairment, MCI).

Metodă: Au fost analizate date obținute longitudinal de la pacienți diagnosticați cu MCI. S-au analizat scorul total Mini Mental Status Examination (MMSE) și scalele Lawton-Brody Activities of Daily Living (ADL) pentru a determina dacă pot prezice progresia de la MCI la BA în mai puțin de 24 de luni.

Rezultate: Nu au existat diferențe semnificative pentru vârstă ($p > 0,05$), sex ($p > 0,05$), sau scorul inițial MMSE (cu progresie = 27,0 vs. stabil = 27,4, $p > 0,05$). Scorul ADL total nu a putut prezice conversia. Analiza subscalelor a evidențiat o diferență semnificativă între grupuri raportat la capacitatea de a-și planifica și pregăti masa ($p < 0,05$). Această diferență a fost independentă de sex.

Concluzii: Subscale ale IADL, cum ar fi prepararea mesei, pot prezice alterarea clinică a persoanelor cu MCI.

Cuvinte cheie: Deficit cognitiv lejer, boală Alzheimer, activități cotidiene, prognostic, mijloace de screening

Introducere

În domeniul cercetării dementei, deficitul cognitiv lejer (Mild Cognitive Impairment, MCI) este un concept dinamic, cu o terminologie în continuă schimbare¹. Conceptul de MCI reprezintă de fapt o fază de tranziție între senescența normală și demență. Nu este sigur dacă MCI este în mod necesar un prodrom al dementei sau este o entitate independentă ce crește șansele de a dezvolta demență. Definiția și prognosticul MCI rămân un subiect de discuție. Persoanele cu deficite mnezice obiective ce nu pot fi atribuite unor cauze obiective sunt de aproximativ 10 ori mai predispu-

se la demență, în particular boală Alzheimer (BA)², comparativ cu cele fără MCI. Rata anuală raportată de progresie de la MCI spre BA variază între 6-25%, față de 1-2% pentru bătrânii normali³. O examinare nosologică detaliată a MCI a fost efectuată de Ritchie¹ și Chertkow⁴.

Deși MCI a fost considerată o disfuncție mnezică primară⁵, adesea se asociază și alte simptome cognitive și funcționale⁶. Chiar dacă deficitul mnezic poate fi singurul aspect clinic evident, aceasta poate reflecta o tendință a testărilor, deoarece testele pentru MCI, care le au la bază pe cele pentru BA la debut, sunt concentrate puternic pe evaluarea memoriei de scurtă durată. O

abordare a MCI centrată pe pacient pune în evidență faptul că aceste deficite se manifestă adesea diferit atunci când pacientul se află la domiciliu. După cum a observat Chertkow⁴, un deficit evidențiat clinic al memoriei de scurtă durată poate însemna că acea persoană are nevoie de o listă atunci când se duce la cumpărături, deși înainte se descurca și fără aceasta. În acest caz este vorba de o disfuncție funcțională ce poate fi atribuită suferinței primare; adesea, tocmai această disfuncție funcțională determină pacientul și/sau familia acestuia să consulte medicul.

Pentru a satisface criteriile de MCI, disfuncția funcțională în acti-

#Adresa pentru corespondență: Michael Borrie, Geriatric Medicine, Parkwood Hospital, 801 Commissioners Road East, London, Ontario, Canada. Telefon: 01 519 685-4021; Fax: 01 519 685-4093; E-mail: michael.borrie@sjhc.london.on.ca

vitățile cotidiene nu trebuie să fie într-atât de severă pentru a întruni criteriile pentru demență. Această definiție permite caracterizarea unui spectru destul de larg de activități zilnice pentru includerea în MCI, de la absolut normal și până la relativ disfuncțional. Morris⁷ a clasificat lotul său de persoane cu MCI în 3 subgrupuri, pe baza performanței acestora în șase domenii (memorie, orientare, raționament și rezolvarea problemelor, relații comunitare, casa și hobby-urile și îngrijirea personală) ale scalei Clinical Dementia Rating (CDR). Toți pacienții din ambulator cu un scor CDR total de 0,5 au fost considerați ca având MCI. Participanții cu tulburare mnezică izolată (echivalentă cu „MCI amnesic Peteresen”) au fost clasificați ca având „MCI – incert”. Persoanele care aveau atât tulburare mnezică dar și disfuncție într-unul sau două domenii CDR au fost clasificate ca „MCI – incipient”, iar cei cu tulburare de memorie și disfuncție în 3 sau mai multe domenii CDR au fost clasificați ca „MCI – DTA” (Demență de tip Alzheimer). Autorii au descoperit că persoanele cu deficit în mai multe domenii cognitive au o rată mai mare de progresie spre boala Alzheimer. Aceasta înseamnă că pacienții cu tulburări mnezice plus deficite în alte domenii progresează mai repede către demență decât pacienții ce au doar tulburări de memorie. Folosite adecvat, deficitele funcționale sunt indicatori clinici valoroși deoarece se bazează pe un nivel de funcționalitate premorbidă cunoscut, în timp ce pentru evaluările cognitive nivelul premorbid al performanței este doar sugerat de alte variabile (cum ar fi vârsta și educația).

Deficitul funcțional din MCI este adesea trecut cu vederea deoarece este un criteriu imprecis definit, fără o metodă de evaluare obiectivă acceptată sau un nivel limită relevant clinic. Probabil, confuzia legată de performanța funcțională din MCI rezultă din definiția sa ambiguă. În acest context, este importantă diferențierea între scorul Instrumental

Activities of Daily Living (IADL) și Self-care Activities of Daily Living (SCADL).

SCADL cuprinde activități cotidiene primare, învățate, ce includ toaleta, alimentația, îmbrăcatul, aranjatul, deplasarea și spălătul⁸. Criteriile reunite în SCADL tind să rămână neafectate în MCI.

ADL instrumentale sunt activități ce necesită un nivel mai înalt al funcției cognitive și includ folosirea telefonului, cumpărăturile, prepararea meselor, curățenia locuinței, spălătul rufelor, folosirea mijloacelor de transport, responsabilitatea administrării medicației și gestionarea banilor. În MCI, ADL instrumentale sunt adesea afectate în diferite grade, precum în exemplul lui Chertkow referitor la începerea utilizării de liste pentru cumpărături.

Datorită gradului limitat de afectare funcțională din MCI, scorurile la scalele totale tind să estompeze orice efect semnificativ al afecțiunii asupra funcționalității. Disfuncția funcțională din MCI se manifestă cu probabilitate mai mare în cazul câtorva activități mai complexe, diferite pentru fiecare persoană în parte. Acestea sunt deprinderi învățate iar capacitatea într-o anumită activitate depinde de vocație, rol, necesitate, aptitudine sau măsura în care altcineva poate efectua acea sarcină. De exemplu, gestionarea unor probleme financiare complicate ar fi o evaluare ideală pentru o persoană cu această deprindere dezvoltată însă, dacă de fiecare dată această sarcină era efectuată de altcineva, atunci nu ar reprezenta un indicator potrivit pentru existența unei disfuncții.

Lucrări anterioare au arătat că funcționalitatea persoanelor cu MCI este compromisă subtil^{9,10,11,12}. Taber⁹ a demonstrat că deficitele auto-raportate precum și o discrepanță între deficitul funcțional pe care îl sesizează pacientul și cel sesizat de altcineva au fost predictive pentru un viitor diagnostic de BA în următorii 2 ani. A fost de asemenea demonstrat¹⁰ că o examinare atentă a abilităților în domeniul financiar, folosind

teste obiective, oferă o diferență statistic semnificativă a performanței globale între persoanele cu MCI și subiecții normali.

În mod sigur, capacitatea funcțională din MCI are valoare clinică, atât pentru inițierea educației și susținerii corespunzătoare, cât și prin potențiala valoare prognostică. Am emis ipoteza că manifestarea deficitelor funcționale din MCI ar trebui să afecteze o aptitudine de o complexitate superioară. Scopul acestui proiect de cercetare a fost să clarifice dacă examinarea atentă a gradului funcțional la persoanele cu MCI poate fi predictivă pentru progresia spre BA.

Metode

Participanții au fost recrutați din rândul pacienților înregistrați în ambulatorul clinicii noastre „Aging Brain”. „Aging Brain Clinic” este un serviciu de ambulator pentru tulburări de memorie ce funcționează în cadrul unui spital universitar situat într-un centru academic de 350.000 de locuitori și deservind o populație de 1,5 milioane (200.000 peste 65 de ani) în Ontario, Canada. Clinica are 2 specialiști în geriatrie, 2 asistente practice și o echipă de cercetare. Evaluarea inițială și vizitele ulterioare au avut ca scop obținerea istoricului medical, examenul fizic, evaluarea funcționalității, afectului, cogniției și comportamentului. Pacienții sunt urmăriți anual pentru a evalua educația despre boală și serviciile de susținere. Uneori au fost necesare vizite mai dese datorită modificării evoluției bolii, apariției depresiei sau monitorizării medicației (răspuns și efecte adverse).

Analiza s-a efectuat pe 20 de pacienți diagnosticați cu MCI pentru care erau disponibile date provenite din urmărirea pe o perioadă de 2 ani sau atinseseră evenimentul final al acestui studiu (progresia la BA). Pacienții ce au întrunit următoarele criterii au fost diagnosticați ca având MCI:

- Vârsta mai mare de 50 de ani;
- Acuze subiective și coroborate de pierdere de memorie;

- Disfuncție cognitivă obiectivă;
- Instaurare progresivă a tulburării cognitive;
- Tulburare cognitivă ne datorată unor cauze reversibile;
- Absența demenței.

Evenimentul final al acestui studiu (diagnosticul de BA) s-a bazat pe criteriile NINCDS-ADRCS¹³.

Analiza statistică

Pentru a determina dacă există o diferență din punct de vedere al scorului ADL inițial între pacienții cu MCI stabilă și cei care au progresat la BA în următoarele 24 de luni, s-a efectuat un test-t pe loturi independente. Analiza s-a efectuat pentru fiecare domeniu al scalei ADL pentru a determina dacă diferențe pentru anumite activități au valoare predictivă mai mare pentru progresia spre BA.

Pentru a servi scopului acestei analize, scalele ADL Lawton-Brody au fost tratate ca scale ordinale, valoarea 1 reprezentând lipsa dependenței, valorile mai mari fiind proporționale cu gradul dependenței. Scorul L-B IADL poate lua valori între 8 și 30. Scala L-B SCADL a fost abordată similar, oferind un punctaj între 6 și 29, cu valorile mai mari reflectând dependență avansată.

Rezultate

În această analiză au fost incluși 20 de pacienți din ambulator (12 femei). Vârsta medie a pacienților în momentul diagnosticării MCI a fost de 71,8 ani (valori între 54 și 87). Majoritatea pacienților aveau cel puțin 12 ani de educație. Scorul Mini-Mental Status Examination (MMSE)¹⁴ la momentul inițial a fost de 27,3 (DS = 2,1). Scorul mediu L-B IADL inițial a fost 11,6 (DS = 3,5) iar L-B SCADL inițial 6,4 (DS = 0,6) [Tabelul 1]

Opt participanți (40%) au progresat la boala Alzheimer până la sfârșitul celor 24 de luni (rata medie anuală de progresie 20%). Nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește vârsta, sexul sau

Tabelul 1. Valorile medii la diverse scoruri la includerea în studiu.

Scorul (Limite)	Scorul mediu la includere
MMSE (0-30)	27,3 (SD 2,1, limite 23-30)
L-B IADL (8-30)	11,6 (SD 3,5, limite 8-20)
L-B SCADL (6-29)	6,4 (SD 0,6, limite 6-8)

educația între cei ce au avut o evoluție progresivă comparativ cu cei cu disfuncție stabilă. Scorurile totale MMSE sau L-B ADL inițiale nu au putut prezice cine va dezvolta boala Alzheimer în următoarele 24 de luni (Tabelul 2).

Examinarea subscalelor a evidențiat faptul că doar una dintre cele șase subscale IADL a fost predictivă, în timp ce dintre subscalele SCADL nici una nu a contribuit la valoarea predictivă (Tabelul 3, respectiv Tabelul 4). Prepararea hranei a fost singurul component al unei subscale a cărui valoare inițială a fost semnificativ diferită între cei care au progresat la boala Alzheimer și cei al căror diagnostic a rămas stabil după 24 de luni. Acest parametru a fost independent de sex pentru acest lot.

Am examinat distribuția lotului nostru analizând Prepararea hranei ca variabilă binară pentru predicția progresiei spre BA, opunând „orice

disfuncție în prepararea hranei” și „fără disfuncție în prepararea hranei” (Tabelul 5). Persoanele cu orice grad de disfuncție în prepararea hranei la momentul inițial au fost semnificativ mai predispuse pentru progresia spre BA decât cei fără disfuncție (Raportul șanselor = 8,33, Intervalul de încredere = 1,03 – 67,14).

Discuții

În acest mic studiu pe o populație adultă cu funcționalitate cognitivă relativ ridicată, diagnosticați cu MCI, am descoperit că o reducerea capacității de preparare a hranei în momentul diagnosticului de MCI s-a dovedit predictivă semnificativ pentru progresia disfuncției către boala Alzheimer în următoarele 24 de luni. Rata medie de progresie a fost de 20% pe an, încadrându-se în observațiile anterioare². După cum era de așteptat, dată fiind natura subtilă a acestei afecțiuni, scorul MMSE total la momentul inițial nu s-a dovedit util în predicția progresiei la BA în următorii 2 ani.

Deși itemul Gestionarea banilor a fost descoperit anterior ca având valoare predictivă pentru BA¹¹, nu am putut repeta această observație pentru populația noastră, dar totuși nu am abordat problema la fel de sofisticat ca acei autori. Suspectăm o influență puternică a sexului asupra acestui item pentru populația studiată de noi, iar datorită numărului

Tabelul 2. Scorurile inițiale în funcție de starea pacientului la vizita de urmărire.

Evaluarea	Starea pacientului la vizita de urmărire	Media	SD
Vârsta la diagnostic	progresivă	72,42	5,4
	stabilă	71,20	10,1
Scorul Mini-Mental State	progresivă	27,0	1,8
	stabilă	27,4	2,4
Scorul total Self Care ADL	progresivă	6,5	0,5
	stabilă	6,3	0,6
Scorul total ADL Instrumental	progresivă	13,1	3,6
	stabilă	10,6	3,1

Tabelul 3. Valorile medii la componentele scorului Instrumental Activities of Daily Living în funcție de starea pacientului la vizita de urmărire.

Instrumental Activity of Daily Living	Starea pacientului la vizita de urmărire	Media	SD	p
Capacitatea de a folosi telefonul	progresivă	1,4	0,5	0,38
	stabilă	1,5	0,9	
Cumpărături	progresivă	1,9	0,9	0,42
	stabilă	1,6	0,7	
Prepararea hranei*	progresivă	2,0	1,1	0,02
	stabilă	1,1	0,3	
Curățeniei locuinței	progresivă	1,8	1,0	0,11
	stabilă	1,2	0,4	
Spălarea lenjeriei	progresivă	1,0	0,0	0,46
	stabilă	1,2	0,6	
Folosirea mijloacelor de transport	progresivă	2,1	1,4	0,24
	stabilă	1,5	1,0	
Responsabilitatea administrării medicației proprii	progresivă	1,8	0,7	0,19
	stabilă	1,3	0,7	
Capacitatea de a administra banii	progresivă	1,4	0,5	0,66
	stabilă	1,3	0,5	

* p < 0.05

Tabelul 4. Valorile medii la componentele scorului Basic Activities of Daily Living în funcție de starea pacientului la vizita de urmărire.

Basic Activity of Daily Living	Starea pacientului la vizita de urmărire	Media	SD	p
Toaletă	progresivă	1,0	0,0	0,22
	stabilă	1,2	0,4	
Hrănire	progresivă	1,1	0,4	0,13
	stabilă	1,0	0,0	
Îmbrăcare	progresivă	1,0	0,0	*
	stabilă	1,0	0,0	
Îngrijire	progresivă	1,3	0,5	0,09
	stabilă	1,0	0,0	
Mișcare	progresivă	1,1	0,4	0,82
	stabilă	1,1	0,3	
Spălare	progresivă	1,0	0,0	*
	stabilă	1,0	0,0	

*Analiza nu s-a efectuat din cauza lipsei variabilității.

Tabelul 5. Alterări în capacitatea de preparare a hranei la vizita de urmărire.

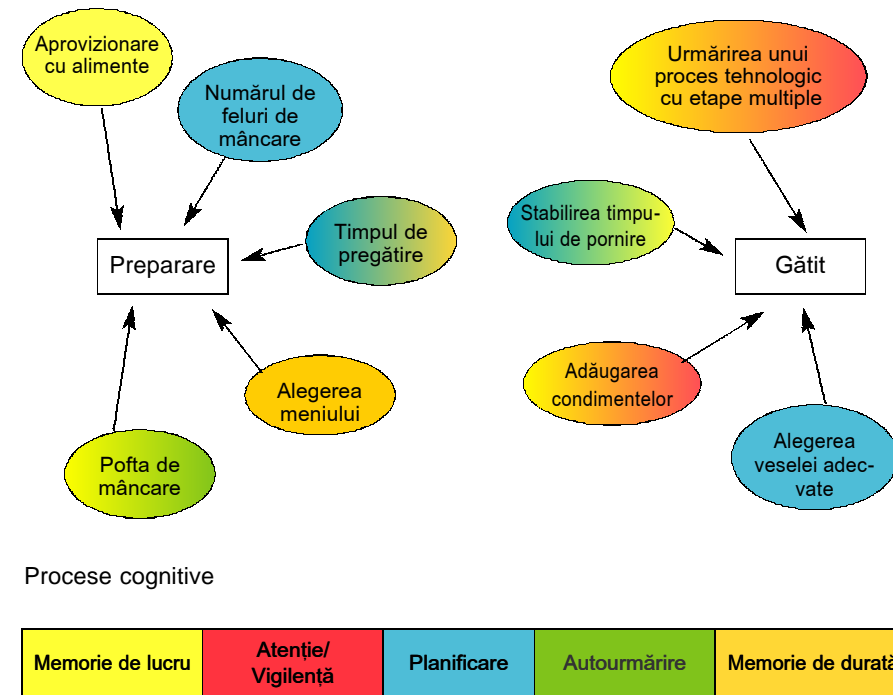
	Progresiv la 24 luni	Stabil la 24 luni
Orice disfuncție în prepararea hranei	5	2
Fără disfuncție în prepararea hranei	3	10

lui limitat de bărbați din lotul nostru este posibil ca acest studiu să nu fi fost suficient de larg pentru a demonstra același efect.

Descoperirea semnificativă a acestui studiu este validă pentru confruntare și este ușor de abordat de către pacienți și îngrijitori într-un mediu clinic. Am emis ipoteza că manifestarea deficitelor funcționale din MCI ar afecta deprinderi de ordin înalt. Prepararea hranei se încadrează bine în această schemă, întrucât încorporează multe funcții cognitive de nivel înalt (atenția, vigilența, planificarea și organizarea). Figura 1 demonstrează grafic ce stimuli și procese sunt implicate în planificarea și prepararea unei mese.

Un alt beneficiu al folosirii Preparării hranei este acela că reprezintă o activitate cu care îngrijitorul (de obicei partenerul de viață sau un copil adult) este familiarizat și pentru care posedă un nivel anterior de comparație privind performanța maximă la care se poate raporta nivelul actual de funcționare al pacientului. Bucătăria personală este de asemenea un mediu constant, ceea ce ajută la reducerea numărului de variabile derutante. Mai mult, deși influența sexului poate afecta gradul de angrenare sau nivelul de complexitate pe care îl implică de obicei Prepararea hranei, noi nu am descoperit sexul ca fiind o variabilă semnificativă în predicția progresiei. Am observat că toți pacienții din această populație își preparau cel puțin un mic dejun sau un prânz. Este probabil ca acei indivizi ce nu au deprinderi foarte avansate în prepararea meselor, nu petrec atât de mult timp efectuând această activitate, reducând astfel efectul exercițiului sau obișnuinței asupra acestei sarcini. Această lipsă de exercițiu ar determina ca și cea mai mică tulburare funcțională să fie observabilă de către membrii familiei.

Deși acest studiu a utilizat date deja existente și este necesar să fie repetat pe un lot mai mare pentru a demonstra valabilitatea acestor descoperiri, este încurajator faptul

Figura 1. Procesele cognitive asociate cu prepararea hranei.

că modificări funcționale ușor de evaluat, ajustate la situații individuale, pot fi predictive pentru progresia de la Deficitul Cognitiv Lejer către boala Alzheimer. O limitare a acestei metode de evaluare este aceea că se bazează pe un informator. Există, cu siguranță, situații în care pacienții sunt izolați social și nu există cineva care să susțină istoricul medical sau să cunoască nivelul lor optim de funcționare pentru o activitate. Cercetări ulterioare ar putea descoperi alte teste sau indicatori ai funcției executive ce ar

putea constitui indicatori prognostici solizi pentru MCI progresivă.

Bibliografie

- Ritchie K., Touchon J., Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. *Lancet* 2000; 355: 225-228.
- Saykin A.J., Wishart H.A. Mild Cognitive Impairment: Conceptual Issues and Structural and Functional Brain Correlates. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2003; 8: 12-30.
- Peterson 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. *Arch Neurol* 2001; 58: 1985-1992.

- Chertkow H. Mild cognitive impairment. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 401-407.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999 Mar; 56: 303-308.
- Levy R. Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *Int Psychogeriatr* 1994; 6: 63-68.
- Morris JC, Storandt M, Miller P, McKeel DW, Price JL, Rubin EU, Berg L. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 397-405.
- Lawton M.P., Brody E.M., Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; 9: 179-186.
- Taber M.H., Albert S.M., Borukhova-Milow L., Camacho Y., Pelton G., Liu X., Stern Y., and Devanand D.P., Functional deficits in patients with mild cognitive impairment: prediction of AD. *Neurology* 2002; 58: 758-764.
- Griffith H.R., Belue K., Sicola, A., Krzywanski S., Zamrini E., Harrell L., Marson D.C., Impaired financial abilities in mild cognitive impairment: A direct assessment approach. *Neurology* 2003; 60: 449-457.
- Artero S., Touchon J., Ritchie K., Disability and mild cognitive impairment: a longitudinal population-based study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 1092-1097.
- Aguero-Torres H., Thomas V.S., Winblad B., Fratiglioni L., The impact of somatic and cognitive disorders on the functional status of the elderly. *J Clin Epidemiol.* 2002; 55: 1007-1012.
- McKhann G., Drachman D., Folstein M., Katzman R., Price D., Stadlan E.M., Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA working group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939-944.
- Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R., Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinicians. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198.

Elemente distinctive și strategii terapeutice pentru demențele asociate parkinsonismului

Dr. Sally Elizabeth Bashford MRCP (UK)^{1,*}, Dr. Adrian Wilson FRCP, London²

¹Department of Clinical Pharmacology, St Mary's Hospital, London, England.

²Movement Disorder Service, Runcie Wing, St. Albans City Hospital, Waverly Road, England.

Rezumat

Demența este o cauză importantă de morbiditate și mortalitate în boala Parkinson. Pacienții cu boală Parkinson (BP) sunt de șase ori mai predispuși în a dezvolta demență decât populația generală, cu o rată a incidenței de aproximativ 95 la 1000 persoane-an. Factorii de risc pentru apariția demenței în BP includ vârsta înaintată, evoluția îndelungată a bolii, valori mici la scorul Mini Mental State Examination și parkinsonism sever. Boala Parkinson cu demență poate fi diferențiată anatomopatologic de demența cu corpi Lewy (DCL) prin preponderența corpiilor Lewy în cortex și nu în trunchiul cerebral. Totuși, elementele clinice distinctive semnificative între DCL și demența din BP sunt durata mai scurtă a bolii și apariția precoce a simptomelor cognitive și psihiatrice la grupul cu DCL. Tratamentul simptomatologiei psihotice din demența din BP presupune antipsihotice atipice și inhibitori de acetilcolinesterază (IACHe). Dintre antipsihoticele atipice, clozapina și quetiapina par a produce cea mai redusă deteriorare a funcției motorii. Strategiile terapeutice bazate pe IACHe sunt în cercetare și par promițătoare dar sunt necesare studii ulterioare.

Cuvinte cheie: Demență, corpi Lewy, parkinsonism, boala Parkinson.

Indivizii diagnosticați cu boală Parkinson (BP) sau care prezintă simptomatologie de parkinsonism (notat în continuare SP) pot prezenta o varietate de simptome psihiatrice. Acestea includ depresia, delirul, anomaliile comportamentale, tulburările cognitive și demența. Deși neuropatologia, tratamentul și factorii de risc pentru demența din SP au fost intens cercetate, pentru stabilirea unui tratament structurat nu au fost făcute decât încercări modeste. Am trecut în revistă cunoștințele actuale referitoare la demențele din SP, aceasta permițându-ne sugerarea unor strategii logice de tratament, ce vor fi discutate în continuare.

Context clinic

Apariția tulburărilor cognitive în SP are consecințe severe. În afara declinului funcțional evident, pacienții cu SP cu demență au o rată crescută a mortalității comparativ cu pacienții cu SP fără demență. Motivele acestei deosebiri nu sunt foarte clare. Într-un studiu prospectiv asupra mortalității la vârstnici cu sau fără BP, Louis și colab. au descoperit că riscul de mortalitate relativ la cei cu BP și demență a fost de 4,9 (95% CI 3,4-7,1 P<0,001) comparativ cu un grup control format din vârstnici cu aceeași distribuție în ceea ce privește vârsta, sexul sau istoricul de fumat. Riscul de mortali-

tate relativă a fost de 2,7 (1,7-4,4 P<0,001) la pacienții ce prezentau doar BP². O valoare mare la Scorul pentru Simptomele Extrapiramidale (EPS), o scală ce măsoară severitatea manifestărilor motorii din BP, a fost cel mai important indicator pentru creșterea mortalității. Valoarea medie a EPS la includerea în studiu a fost mai mare la cei cu BP și demență, sugerând că scorul EPS crescut, mai mult decât prezența demenței, ar fi contribuit la mortalitatea crescută a pacienților cu BP și demență. Cu toate acestea, demența a crescut mortalitatea chiar și la cei cu scoruri EPS mici. Pneumonia și cauzele de deces cerebrovasculare au fost mai

frecvente la pacienții cu BP și demență comparativ cu cei care prezentau doar BP sau cu grupul martor.

Demența reprezintă o povară financiară grea pentru îngrijitori, sistemul de sănătate și serviciile sociale. Pacienții cu BP și demență au o probabilitate mai mare de a fi internați într-un centru de îngrijire, adesea datorită problemelor cauzate îngrijitorului¹. De asemenea, este importantă identificarea factorilor de risc și a mecanismelor patologice ce contribuie la apariția demenței la bonavii cu BP. În acest sens, trebuie cuantificată incidența demenței la acești pacienți.

Riscul de apariție a demenței în boala Parkinson

Determinarea precisă a incidenței demenței în SP cu demență comparativ cu BP fără demență este dificilă datorită mortalității crescute observată în primul grup. Studiile de prevalență transversale pot foarte ușor subestima riscul de apariție a demenței la aceste grupuri. Un studiu desfășurat în Marea Britanie a constatat o incidență a demenței la pacienții cu BP de 42,6 la 1000 persoane-ani (numărul de persoane-ani fiind timpul în ani între debutul bolii sau momentul includerii în studiu și vizitele ulterioare pentru fiecare individ)⁷. Totuși, subiecții acestui studiu au fost mai tineri (mediana 73,2 ani, limite 53-81 ani) iar durata de evoluție a bolii mai mică, sugerând posibilitatea ca acest lot să nu fi fost reprezentativ pentru pacienții cu BP. Trebuie remarcat faptul că, în timpul urmăririi, nici unul dintre martori nu a dezvoltat demență. Ca urmare, nu s-a putut calcula riscul relativ de apariție a demenței la bolnavii cu BP. Marder și colab. (1995) au obținut o incidență de 112,5 la 1000 persoane-ani după urmărirea timp de 2 ani a 140 de pacienți vârstnici cu BP fără demență⁸. Incidența neobișnuit de mare a demenței la grupul martor (80/1000 persoane-an) a contribuit însă la obținerea unui risc relativ de demență la subiecții cu BP, compa-

rativ cu martorii, de 1,7.

Un studiu prospectiv comunitar, longitudinal, desfășurat în Norvegia și Danemarca, a examinat riscul de apariție a demenței pe o cohortă mare de subiecți cu BP fără demență și un lot aleator de martori vârstnici⁹. BP a fost diagnosticată și caracterizată pe baza datelor obținute prin interviu, examen clinic și probe de laborator. Evaluarea simptomelor motorii s-a făcut pe baza Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) și scalei Hoehn și Yahr. Evaluarea cognitivă a presupus: chestionarea subiectului și îngrijitorului, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manualul Diagnostic și Statistic pentru Tulburările Mentale), ediția a treia, revizuită (DSM-III-R) plus trei scale de evaluare cognitivă - Mini Mental State Examination (MMSE), Gottfries Bråne and Steen și subscalele mentale din UPDRS. Halucinațiile au fost evaluate folosind subscalele Thought Disorder din UPDRS. A fost de asemenea înregistrată prezența și severitatea depresiei. A fost tolerată o ușoară disfuncție cognitivă (de ex. MMSE < 29) dar nu criteriile DSM pentru demență. Subiecții au fost urmăriți între 4,2 și 5 ani. Indivizii cu scor MMSE < 16 au fost supuși unei baterii de teste neuro-psihologice incluzând teste pentru funcția executivă și cea spațio-vizuală. În timpul perioadei de urmărire au decedat 507 martori și 36 subiecți cu BP. 1908 (din 3062) martori și 130 (din 171) subiecți cu BP au ajuns la finalul programului de urmărire. Grupul cu BP a avut vârsta ceva mai mică decât a grupului martor (69,8 ani față de 72,4 ani) și a urmat mai mulți ani de școlarizare (39% dintre bolnavii cu BP au avut < 8 ani de școală față de 64% dintre martori). Totuși, la momentul inițial, nu existau diferențe semnificative în ceea ce privește raportul sexelor sau scorul MMSE între cele două grupuri. 33% (43) dintre subiecții cu BP au dezvoltat demență, față de 10% în cazul martorilor. Doi dintre cei 43 aveau doar demență posibilă, dar chiar și

excluzându-i pe aceștia, incidența demenței în BP a fost de 95,3 la 1000 persoane-ani (95% CI 72-129) comparativ cu doar 25,5 la 1000 persoane-ani în cazul martorilor (95% CI 22,5-28,5). Decesele au făcut ca 36 dintre subiecții cu BP să nu poată fi urmăriți până la final, aceasta putând cauza o relativă subestimare a incidenței reale a demenței în BP. Concluzia studiului a fost că riscul de apariție a demenței la persoanele cu BP este de aproape șase ori mai mare decât pentru populația vârstnică generală (RA 5,9; 95% CI 3,9-9,1) după corecțiile pentru vârstă, sex și educație. Pentru a diminua influența ratei mai mari de abandonuri datorate refuzului sau decesului în grupul martor, s-au analizat datele după doi ani de urmărire, arătând că RA a rămas la fel de ridicat (5,6 95% CI 3,6-8,6). Acest studiu arată că persoanele cu BP au un risc mare de apariție a demenței.

Care sunt factorii asociați cu apariția demenței în SP? Analiza multivariată a evidențiat că pacienții care au dezvoltat demență au fost mai bătrâni, aveau o durată mai mare a bolii, un scor MMSE mai mic la momentul includerii, scor mai mare pentru tulburările psihice, parkinsonism mai sever și necesitau doze mai mari de L-dopa la momentul includerii decât cei care au rămas fără demență. Se pare că aceștia din urmă prezentau simptome motorii mai severe. Diminuarea răspunsului la L-dopa a fost raportată ca fiind un factor determinant pentru demență în alte studii^{9,10}, dar nu și în cel de față. În acest studiu, doza medie de L-dopa la final nu a fost diferită pentru grupul fără demență. Doar stadiul Hoehn și Yahr și scorul motor UPDRS au fost puternic corelate, factorii de risc independenți pentru apariția demenței în BP de la momentul includerii fiind: vârsta; MMSE < 29; și stadiul Hoehn-Yahr > 2. În acest studiu nu s-a observat vreo asociere între tipul SP și demență. Alte studii au descoperit de asemenea că pacienții cu SP demenți sunt mai bătrâni și cu disfuncție motorie mai avansată^{11,12}.

#Adresa pentru corespondență: Dr. Sally Elizabeth Bashford, Department of Clinical Pharmacology, St Mary's Hospital, Praed Street, Paddington, London, W2 1NY, England. Tel: +44 207 886 2294, Fax: +44 207 886 2207. E-mail: s.bashford@imperial.ac.uk

Parkinsonismul dominat de depresie, bradikinezie și instabilitate posturală (opus celui cu tremor ca simptom dominant) și debutul simetric al simptomelor motorii au fost de asemenea evidențiate ca factori de risc pentru declinul cognitiv^{10,13-15}.

Neuropatologia demențelor din parkinsonism

Indivizii cu SP prezintă conexiuni și căi de conducere cu funcționare anormală la nivelul ganglionilor bazali. Cortexul cerebral și corpii striati sunt conectate cu o serie de circuite neuronale complexe. Acestea interesează putamenul, nucleul caudat, substanța neagră, talamusul, globul palid extern, globul palid intern, nucleul subtalamic, formațiunea reticulată, cortexul cerebral, cerebelul, nucleii nervilor cranieni și măduva spinării. Un circuit motor în care putamenul primește conexiuni de la cortexul senzitivomotor este responsabil de inițierea, etapizarea și modularea și controlul mișcărilor voluntare și involuntare¹⁶. Există de asemenea un circuit cognitiv în cadrul căruia nucleul caudat primește conexiuni de la cortexul prefrontal și ariile vizuale și auditive din cortexul temporal și parietal. Acesta este implicat în mai multe abilități cognitive superioare cum ar fi învățatul, memoria recentă și de lungă durată, rezolvarea problemelor și atenția^{17,18}. Substanța neagră asigură inervația dopaminergică a striatului; astfel degenerarea acestui nucleu conduce la reducerea severă a activității dopaminergice și pierdere neuronală în striatum¹⁷. Aceasta interferează cu funcționarea normală a acestor circuite motorii și cognitive^{16,19,20}. Un studiu restrâns a evidențiat faptul că numărul de neuroni din partea laterală a substanței negre este invers proporțional cu severitatea rigidității și hipokineziei, în timp ce gradul de demență se corelează semnificativ cu degenerescența neuronală din partea medială a substanței negre²¹.

S-a observat că apariția corpiilor

Lewy este sinergică cu degenerescența neuronală. Corpii Lewy (CL) sunt incluzii neuronale intracitoplasmice sferice, eozinofile, compuse din neurofilamente proteice. S-a sugerat că rolul lor ar fi eliminarea proteinelor celulare degradate, ca o reacție protectoare la stres⁶. Două sindroame ce au în comun SP și disfuncția cognitivă – boala Parkinson (BP) și demența cu corpi Lewy (DCL) – merită mai multă atenție. CL sunt întâlniți în ambele afecțiuni și există o corelație între densitatea CL în lobii frontal și temporal și hipocamp și tulburarea cognitivă din BP și DCL^{22,23}. Deși BP, DCL și boala Alzheimer prezintă modificări histopatologice comune, pacienții cu BP dezvoltă corpi Lewy predominant în nucleii trunchiului cerebral și în substanța neagră. Pacienții cu DCL prezintă corpi Lewy predominant la nivelul cortexului și substanței negre⁶. Substratul neurobiologic al BP și DCL este în esență similar, un studiu descoperind că distribuția CL nu poate diferenția DCL de BP²⁴. Formarea CL începe cu acumularea unei proteine presinaptice, alfa-sinucleină (considerată importantă în producerea veziculelor sinaptice)^{25,26}. Proteinele citoscheletului devin captive în agregatele de alfa-sinucleină. Procesarea ubiquitinei și parkinei este de asemenea anormală²⁷. În acest sens, scopul unui tratament profilactic ar fi modificarea procesării anormale a alfa-sinucleinei și a proteinelor înrudite. Depleția dopaminergică este principala tulburare neurochimică din SP, dar sunt afectați și alți neurotransmițători, printre care noradrenalina, serotonina și acetilcolina. S-a descoperit că un subset de receptori nicotinci ai acetilcolinei sunt prezenți în număr redus în mai multe boli degenerative incluzând BA (în girusul parahipocampal), BP și DCL (în substanța neagră, nucleul caudat și putamen)²⁸. Reducerea activității acetilcolintransferazei corticale în DCL se corelează cu severitatea disfuncției cognitive⁶ și a halucinațiilor vizuale²⁹, deși aceasta nu este singura expli-

cație a tulburărilor neuropsihice observate în această boală. În DCL a fost de asemenea evidențiată o reducere selectivă a activității colinergice presinaptice în nucleul reticular din talamus, modificare legată de tulburările de conștiință și halucinații, ambele prevalente în această boală²⁸. Modificările receptorilor nicotinci cu mare afinitate din cortexul temporal de asociație sunt de asemenea asociate cu tulburări de conștiință. În BP și DCL legarea muscarinică la nivelul receptorilor M1 este crescută, nefiind disociată în aceeași măsură ca în BA. Acest fapt este relevant pentru răspunsul la terapia colinergică în aceste afecțiuni. Nivelul receptorului M1 este mai ridicat la indivizii ce prezintă iluzii decât la cei fără această tulburare. Aceasta s-ar putea datora reducerii activității colinergice presinaptice, ce conduce la supracompensare în funcția receptorului M1^{6,30}.

Manifestări clinice

Ghidurile clinice descriu în DCL o triadă clasică de simptome, diferite de BP cu demență^{31,32}. Cele trei componente ale acestei triade sunt fluctuațiile de conștiință, halucinațiile vizuale și parkinsonismul. Pentru diagnosticul de DCL probabilă sunt necesare cel puțin două dintre acestea, plus demență, iar pentru DCL posibilă un element plus demență. Fluctuațiile conștiinței sunt uneori extrem de dificil de detectat, aceasta fiind probabil explicația variabilității semnificative între diverși observatori în diagnosticul acestei afecțiuni. Necropsia³³ și studiile epidemiologice³⁴ sugerează că DCL poate fi responsabilă de până la 20% din cazurile de demență. Aspectele ce susțin diagnosticul de DCL includ disfuncție vegetativă, căderi, sincope, sensibilitate la neuroleptice, iluzii sistematizate, halucinații, depresie și tulburări ale fazei rapid-eye-movement (REM) a somnului și tulburări de comportament⁶. Disfuncția vegetativă poate fi predominantă, explicând hipotensiunea ortostatică și căderile, des întâlnite în

DCL. La pacienții cu demență în cadrul SP, în special DCL, se observă o sensibilitate extremă la agravarea parkinsonismului datorită neurolepticelor – chiar și în cazul așa numitelor „neuroleptice atipice” (NA). Această sensibilitate se manifestă printr-un declin rapid și sever al funcțiilor motorii. Declinul poate fi atât de sever încât pacientul nu se mai poate alimenta și hidrata și este asociat cu o creștere de 2-3 ori a riscului de deces. La pacienții cu DCL, la nivelul substanței negre, depleția dopaminergică și pierderea neuronală sunt moderate comparativ cu cei cu BP. În BP, cel puțin inițial, exprimarea receptorilor dopaminergici D2 este crescută, ca rezultat al „up regulation”. În contrast exprimarea receptorilor D2 este redusă în DCL³⁵. Aceasta ar putea fi una dintre explicațiile severității reacțiilor adverse la neuroleptice întâlnite la bolnavii cu DCL. Până la 80% dintre indivizii cu DCL prezintă simptome neuropsihice, în special halucinații vizuale și auditive. Acestea pot fi foarte deranjante. Halucinațiile vizuale sunt adesea tridimensionale, în culori și conțin imagini detaliate de oameni sau animale – frecvent dismorfe sau cu părți ale corpului separate⁶. Evaluările cognitive globale simple (de ex. MMSE) sunt de obicei echivalente acelor din BA într-un stadiu comparabil. Pacienții cu DCL însă au rezultate foarte slabe la sarcinile pentru percepția vizuală, spațială, de atenție și învățare iar declinul funcției cognitive este adesea mai rapid decât în BA și demența vasculară⁶. Cu toate acestea, indivizii cu DCL execută adesea mai bine sarcinile motorii decât cei cu BP.

DCL și BP cu demență – aceeași sau două boli diferite?

Dacă BP și DCL reprezintă o singură entitate nosologică sau două boli separate rămâne o problemă controversată. O abordare utilă, susținută de unele voci, ar fi să considerăm

spectrul de expresie din bolile caracterizate de prezența CL, având ca BP cu manifestări motorii la un capăt și DCL la celălalt⁶. Elementele clinice și neuropatologice prezentate anterior sugerează că BP și DCL pot fi privite ca două entități separate în cadrul aceluiași context clinic. Pentru a ilustra această ipoteză, unui neuropatolog ce nu cunoștea diagnosticul clinic i s-a cerut să evaluee creiere etichetate ca având patologie de CL pură și să determine distribuția și frecvența CL⁴. Neuropatologul i s-a cerut de asemenea să evalueze un grup martor de creiere având modificări de BA. Apoi clinicienii, necunoscând distribuția și frecvența CL, au stabilit diagnosticul clinic consensual folosind criteriile publicate pentru DCL, BA și BP. Doar 11 din cele 66 de creiere au fost considerate de neuropatolog ca având în mare patologie de CL pură: o indicație asupra gradului de suprapunere între patologia BA și patologia CL. Semnele clinice au separat însă cazurile în două grupuri, acestea fiind diferențiate în principal prin evoluția temporală a simptomelor clinice. Pentru unul din grupuri manifestarea inițială a fost parkinsonismul, demența fiind prezentă în grade variabile. Dacă aceasta era prezentă, apăruse tardiv în evoluția BP. Iluziile erau prezente la 2 din 5 pacienți, manifestându-se după 14 respectiv 21 de ani de evoluție a bolii. Depresia, căderile, halucinațiile vizuale și fluctuațiile cognitive erau prezente la anumiți bolnavi, dar debutul acestora fusese de asemenea tardiv. Al doilea grup a fost mai heterogen. Pentru toți motivele prezentării la medic au fost demența sau psihoza, parkinsonismul fiind prezent în grade variabile. La acești bolnavi boala a avut o evoluție mai scurtă, decesul survenind în maxim 10 ani de la debut. Semnele clinice pentru susținerea diagnosticului de DCL au fost prezente în toate cazurile, de fiecare dată manifestându-se timpuriu în evoluția bolii. De asemenea, acești indivizi aveau o vârstă mai înaintată la debutul bolii.

Pe baza patologiei CL cunoscute și a prezentării pentru tulburări cognitive și comportamentale, cazurile din al doilea grup au fost cele mai compatibile cu diagnosticul de DCL.

În studiul prospectiv comunitar Aarsland ce a investigat riscul apariției demenței în BP, s-a presupus că BA și demența vasculară apar cu frecvență similară în grupul cu BP și lotul martor³. Asocierea demenței cu simptomele motorii în acel studiu sugerează că tulburările motorii și cognitive au la bază anumite mecanisme comune. De asemenea, acest studiu a decoperit că tulburarea cognitivă ușoară este un factor predictiv pentru apariția ulterioară a demenței. Este posibil ca o creștere progresivă în timp a densității CL corticali într-un subgrup de pacienți cu BP să ducă la demență. Se poate ca vârsta la debutul bolii să influențeze evoluția clinică a BP: în studiul Richard, grupul cu semne clinice de BP erau în general mai tineri la debutul bolii⁴. Ar putea exista interacțiuni între procesul patologic și îmbătrânirea normală, întrucât variantele de prezentare clinică reflectă probabil implicarea selectivă a diferitelor sub-seturi neuronale într-o manieră dependentă de vârstă⁶. Dacă BP și DCL reprezintă o singură boală sau două, oricum pare sigură existența a două subseturi.

Investigarea DCL

Diagnosticul DCL are la bază anamneza și examenul clinic conform ghidurilor de consens. În cursul evaluării clinice sau pentru cercetare pot fi efectuate unele investigații. Nu au fost stabilite încă testele utile pentru diagnostic, deși s-au raportat nivele scăzute de proteină Aβ42 și normale de proteină Tau în lichidul cefalorahidian în DCL, opus față de situația din BA³⁶. Electroencefalograma este adesea anormală, cu un grad mai mare de încetinire, de fond și temporală, decât în BA. De asemenea este adesea vizibilă reducerea potențialului de mișcare observat în BP⁶. Principala caracteristică imagis-

tică a DCL este relativa cruțarea a hipocampului și lobului temporal medial comparativ cu BA³⁷. Alte determinări cantitative precum gradul dilatării ventriculare, rata pierderii de volum în timp (folosind RMN seriate) și cuantificarea leziunilor din substanța albă oferă rezultate similare în BA și DCL³⁷⁻³⁹. Tomografia cu emisie de pozitroni (PET), tomografia cu emisie unică de fotoni (SPECT) arată modificări similare cu cele din BA. Totuși, în DCL se observă hipoperfuzie pronunțată în cortexul parietal posterior și încetinirea ratei metabolismului în cortexul occipital și vizual, elemente absente în BA, în timp ce perfuzia lobului temporal este relativ bine păstrată^{40,41}.

Tratamentul simptomelor psihotice în demența cu parkinsonism

În cazul unui individ cu manifestări psihotice trebuie căutați și eliminați factorii cu efect de exacerbare, cum ar fi infecțiile și medicamentele. La bolnavii tratați cu antiparkinsoniene trebuie luate în considerare reducerea dozelor sau chiar sevrajul, cel puțin temporar. Dacă nu se obține nici o ameliorare, se poate recurge, cu precauția necesară, la administrarea de probă a unui agent antipsihotic. Inițial au fost privite cu optimism preparatele mai noi, așa-numitele „neuroleptice atipice” (NA), în special în DCL unde ar fi putut evita severitatea reacțiilor de sensibilitate asociate cu neurolepticele „convenționale”. Din păcate, din ce în ce mai multe studii de caz arată că sensibilitatea la neuroleptice continuă să apară, mai ales la creșterea dozelor⁴²⁻⁴⁵. Altă opțiune terapeutică este folosirea medicamentelor non-neuroleptice. Clonazepamul în doze mici (de exemplu 0,5-1 mg) este foarte eficient pentru tulburările de somn⁴³. Patru neuroleptice atipice au fost mai intens studiate – Clozapina, Risperidona, Olanzapina și Quetiapina. Clozapina acționează rapid; într-o meta-analiză s-a observat o rată de răspuns de 85% în

ceea ce privește reducerea simptomelor psihotice. Un studiu placebo-controlat a arătat că nu provoacă agravarea simptomelor motorii, existând chiar unele dovezi în favoarea ameliorării tremorului^{46,47}. Totuși, riscul de agranulocitoză presupune monitorizarea regulată a hemoleucogramei, un posibil inconvenient. Dozele necesare sunt foarte mici (25 mg/zi). Risperidona, chiar în doze sub 1 mg/zi poate fi însoțită de agravarea simptomelor motorii, aceste raportări fiind totuși în număr insuficient și neconcordanțe. Situația Olanzapinei este similară, dar pentru aceasta, în afară de agravarea simptomelor motorii, sunt raportat și agravări ale funcției cognitive⁵. Deși Quetiapina este bine tolerată la doze mici (< 75 mg), studiile au arătat un oarecare declin al funcției motorii, dar în general nu suficient de intens pentru a determina întreruperea tratamentului^{5,48-50}. Declinul funcției motorii ar putea fi atribuit în parte progresiei bolii de fond⁵. Este important de reținut că toate aceste medicamente pot prelungi intervalul QT pe electrocardiogramă; totodată, se recomandă efectuarea unei electroencefalogramme înainte și la intervale regulate în timpul tratamentului. Pacienții cu psihoză în cadrul DCL pot necesita doze mai mari de NA. Acestea pot precipita declinul funcției motorii. Cu toate acestea, NA sunt probabil mai sigure decât neurolepticele „convenționale”.

O opțiune rațională, eficientă și posibil mai sigură pentru tratamentul psihozei la acești pacienți ar putea fi compensarea deficitelor colinergice prin adăugarea de inhibitori de acetilcolinesterază (IChE). Activitatea sistemului colinergic este mai redusă în DCL comparativ cu BA⁶. Ar fi deci logic ca IChE să fie mai eficiente în tratarea tulburărilor cognitive, funcționale și de altă natură în DCL comparativ cu BA. Câteva studii deschise de mică amploare au arătat că atât Donepezil⁵¹ cât și Rivastigmina^{52,53} ameliorează funcția cognitivă (și scorul MMSE), alte studii restrânse ce au folosit Tacrine, Donepezil și Rivastigmină evidențiu-

ind de asemenea ameliorarea manifestărilor delirante și psihotice, inclusiv a atenției, orientării precum și a frecvenței, duratei și conținutului halucinațiilor⁵¹⁻⁵⁶. Ameliorarea este evidențiable prin testul „Neuropsychiatric Inventory Score” global (NPI)^{52,53}. IChE ameliorează de asemenea funcția^{51,53}, tulburarea de somn^{53,55} și problemele cauzate îngrijitorului⁵⁵.

Într-un studiu multicentric, randomizat, placebo-controlat, 120 de subiecți cu diagnostic clinic de DCL probabil sau posibil și scorul MMSE > 10 au fost tratați cu rivastigmină 12 mg sau placebo timp de 20 de săptămâni. Aproximativ de două ori mai mulți subiecți care au primit rivastigmină față de cei care au primit placebo (63% comparativ cu 30%) au înregistrat o ameliorare de cel puțin 30% față de momentul inițial la testele neuropsihiatrice și cele cognitive⁵⁷. Ameliorarea datorată IChE în DCL și boala Parkinson cu demență este în general mai importantă decât cea obținută cu doze similare la pacienții cu BA. Ameliorarea persistentă a funcției cognitive și simptomelor neuropsihice a fost confirmată timp de peste 2 ani sub tratament cu IChE⁵². Se pare că această ameliorare apare în absența unei deteriorări semnificative a funcției motorii. Abandonurile (în general între 10 și 25%) s-au datorat în general efectelor adverse colinergice periferice sau lipsei de compliantă la tratament. Protocoalele de titrare și dozajul au fost în general aceleași ca pentru BA⁶. Probabil că ar trebui ca IChE să fie tratamentul simptomatic de primă intenție pentru simptomele centrale din DCL, în special pentru că nu prezintă riscul de reacții adverse asociate cu toate tipurile de neuroleptice.

Discuții

În majoritatea cazurilor, la un pacient cu BP cu declin cognitiv, combinarea unor elemente clinice distinctive cu anumite investigații paraclinice va reuși definirea caracterului bolii.

Depresia și tulburarea delirantă mimează adesea demența; acestea sunt cauze importante ale tulburărilor cognitive. Acestea trebuie excluse printr-o anamneză atentă, un examen clinic și investigații corespunzătoare (cum ar fi testele de laborator pentru infecții și anomalii metabolice). Istoricul coroborat obținut de la îngrijitori și rude este esențial. Întrebările trebuie concentrate pe existența altor simptome cognitive și comportamentale precum și pe prezența factorilor de risc pentru alte forme de demență, cum ar fi antecedentele heredocolaterale de BA și factorii de risc vasculari pentru demența vasculară. Criteriile DSM pentru demență sunt deficitul mnezic plus: un simptom asociat (cum ar fi disfazia sau alte tulburări cognitive); o indicație asupra faptului că boala a afectat capacitatea socială sau funcțională a pacientului și confirmarea că boala nu este datorată altor afecțiuni psihice⁵⁸.

Determinarea precisă a evoluției în timp a declinului cognitiv este de asemenea esențială. DCL are o evoluție mult mai scurtă decât SP cu demență. Pacienții cu DCL sunt în general mai în vârstă la debutul declinului cognitiv decât cei cu BP și tulburare cognitivă iar simptomele psihotice sunt mult mai proeminente la debutul bolii în DCL comparativ cu SP⁴. Testele standard globale pentru funcția cognitivă, precum MMSE, deși importante, pot lăsa nedetectate tulburările anumitor funcții cognitive, făcând necesare teste neuropsihiatrice mai amănunțite. Tulburările psihiatrice sunt în general mai severe în DCL comparativ cu SP, pacienții cu DCL obținând rezultate foarte slabe la testele pentru funcția vizuo-spațială comparativ cu cei cu BA, demență vasculară sau SP⁶. Examinarea clinică poate de asemenea conduce la considerarea altor cauze de demență cum ar fi hipertensiunea arterială și tulburările de mers sugestive pentru demența vasculară; sau mai rar întâlnita paralizie supranucleară progresivă (pacientul nu poate privi în sus). Prezența parkinsonismului la bol-

navii cu DCL este variabilă, acesta fiind mai simetric iar tremorul de repaus de intensitate mai mică decât în BP, deși există studii ce nu confirmă aceste observații⁵⁹⁻⁶⁰. De asemenea, pacienții cu DCL pot prezenta tremor intențional, bradikinezie și tulburări de mers mai severe decât în BP⁶¹. Explorările imagistice cerebrale sunt indicate în investigarea demenței. Hidrocefalia cu presiune normală este o condiție rară dar potențial reversibilă a cărei excludere este importantă. Imagistica structurală și funcțională pare promițătoare în diferențierea DCL și BP dar nu este încă disponibilă, în afara centrelor de cercetare. DCL trebuie diagnosticată conform ghidurilor de consens: cel puțin 2 criterii din triada fluctuații de conștiență, halucinații vizuale și parkinsonism, plus demență (pentru diagnosticul de DCL probabil) și un element din triadă plus demență pentru DCL posibilă. De asemenea, se vor căuta caracteristicile ce susțin diagnosticul de DCL.

Tratamentul acestui grup de pacienți presupune tratarea parkinsonismului, deși bolnavii cu DCL pot să nu răspundă la fel de bine ca cei cu BP la L-dopa^{10,62}. Tratamentul oricărui pacient cu demență este în mare parte suportiv. Acesta trebuie să fie multidisciplinar și să implice și îngrijitorii. Utilizarea centrelor de îngrijire temporare, a celor de zi și a suportului comunității locale sunt de neprețuit în ușurarea poverii pe care această boală o reprezintă atât pentru pacient cât și pentru cei care îl îngrijesc. Planurile terapeutice și sfaturile referitoare la conduita de viitor trebuie discutate responsabil. De exemplu, poate fi oportună discuția privind folosirea instrucțiunilor exprimate în avans pentru a asigura autonomia pacientului dacă, la un moment dat, acesta ar deveni incapabil de a-și exprima dorințele. De asemenea, pacientul poate fi trecut sub tutela unei rude sau îngrijitor de încredere ce ar putea gestiona finanțele pacientului când acesta nu ar mai fi capabil să o facă singur. În prezent tratamentul medicamentos

al demenței poate urmări ameliorarea simptomelor comportamentale și psihiatrice sau încetinirea progresiei declinului cognitiv. La orice pacient cu DCL posibilă trebuie evitată administrarea neurolepticelor. În cazul celor tratați cu antiparkinsoniene trebuie luată în considerare reducerea dozelor sau chiar oprirea administrării, încercându-se folosirea NA dacă nu se observă ameliorare. Dintre acestea, clozapina și quetiapina au cea mai mică probabilitate de agravare a parkinsonismului, deși este necesar a fi urmărite atent EEG și, pentru clozapină, hemoleucograma^{5,10}. Pot fi utile și alte medicamente în afară de neuroleptice, cum ar fi doze mici de clonazepam pentru tulburările de somn^{10,43}. Oricum, IChE nu prezintă riscul de reacții adverse specifice neurolepticelor și probabil că ar trebui să fie de primă intenție în tratamentul simptomatic din DCL, atât pentru simptomele cognitive cât și pentru cele non-cognitive.

Concluzii

Demența este o cauză importantă de morbiditate și mortalitate în SP. Persoanele cu SP sunt de aproximativ șase ori mai predispuse în a dezvolta demență decât populația vârstnică obișnuită. Factorii de risc pentru apariția demenței în SP sunt vârsta înaintată, evoluția îndelungată a bolii, un scor MMSE mic și parkinsonismul sever. Unii dintre acești indivizi pot fi încadrați ca având DCL. Dacă DCL este o boală separată sau reprezintă o extremă în cadrul spectrului patlogiei CL nu este încă clar, deși printr-o anamneză detaliată și un examen clinic corect pot fi obținute elemente de diferențiere utile. Tabelul 1 concentrează cele mai importante deosebiri între DCL și BP cu demență. Unele neuroleptice atipice, în special clozapina și quetiapina, pot fi utile în tratamentul simptomelor psihotice la acești pacienți, deși acum sunt disponibile dovezi promițătoare pentru eficacitatea și siguranța IChE în tratamentul simptomelor cognitive

Tabelul 1. Deosebiri clinice și neuropatologice între demența cu corpi Lewy (DCL) și boala Parkinson (BP) cu demență.

	DCL	BP cu demență
Motivul prezentării	De obicei se prezintă pentru demență sau psihoză	Parkinsonism
Simptome psihiatrice și tulburări cognitive	Apar precoce. Disfuncție vizuo-spațială mai severă.	Apar tardiv în evoluția bolii.
<i>Parkinsonism</i>	Adesea mai simetric și cu tremor de repaus mai puțin intens decât în BP. Un grad mai mare de bradikinezie; tremorul intențional și căderile tind să fie mai proeminente.	Mai asimetric comparativ cu DCL
Răspunsul motor la L-dopa	Răspuns mai slab decât în BP	Răspuns bun
Durata bolii	Scurtă (10 ani)	Lungă
Vârsta de debut	Mai înaintată	Mai mică
Distribuția CL	Predominant în cortex și substanța neagră.	Predominant în nucleii trunchiului cerebral și substanța neagră.

cât și non-cognitive. În acest sens, sunt necesare totuși studii ulterioare ample, randomizate.

Bibliografie

- Aarsland D, Larsen JP, Tandberg E, Laake K. Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48(8):938-942.
- Louis ED, Marder K, Cote L, Tang M, Mayeux R. Mortality from Parkinson disease. *Arch Neurol* 1997; 54(3):260-264.
- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 2001; 56(6):730-736.
- Richard IH, Papka M, Rubio A, Kurlan R. Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: one disease or two? *Mov Disord* 2002; 17(6):1161-1165.
- Friedman JH, Fernandez HH. Atypical antipsychotics in Parkinson-sensitive populations. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2002; 15(3):156-170.
- McKeith IG, Burn DJ, Ballard CG, Collerton D, Jaros E, Morris CM et al. Dementia with Lewy bodies. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2003; 8(1):46-57.
- Hughes TA, Ross HF, Musa S, Bhattacharjee S, Nathan RN, Mindham RH et al. A 10-year study of the incidence of and factors predict-

- ing dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 54:1596-1602.
- Marder K, Tang MX, Cote L, Stern Y, Mayeux R. The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1995; 52(7):695-701.
 - Caparros-Lefebvre D, Pecheux N, Petit V, Duhamel A, Petit H. Which factors predict cognitive decline in Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58(1):51-55.
 - Portin R, Rinne UK. Predictive factors for cognitive deterioration and dementia in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1986; 45:413-416.
 - Mahieux F, Fenelon G, Flahault A, Manificier MJ, Michelet D, Boller F. Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64(2):178-183.
 - Stern Y, Marder K, Tang MX. Antecedent Clinical Features associated with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43:1690-1692.
 - Ebmeier KP, Calder SA, Crawford JR, Stewart L, Besson JA, Mutch WJ. Clinical features predicting dementia in idiopathic Parkinson's disease: a follow-up study. *Neurology* 1990; 40(8):1222-1224.
 - Starkstein SE, Mayberg HS, Leiguarda R, Preziosi TJ, Robinson RG. A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(5):377-382.
 - Viitanen M, Mortimer JA, Webster DD. Association between motor symptoms and the

- risk of cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:1203-1207.
- Wichmann T. Physiology of the basal ganglia and pathophysiology of movement disorders of basal ganglia origin. In: Watts R, Koller W, editors. *Movement Disorders - Neurological Principles and Practice*. New York: McGraw-Hill, 1997: 87-97.
 - Graybiel A, Hirsch E, Agid Y. The nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1990; 53:17-29.
 - Weinberger D. A connectionist approach to the prefrontal cortex. *Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993; 5:241-253.
 - Saint-Cyr JA, Taylor AE, Nicholson K. Behaviour and the basal ganglia. In: Weiner WJ, Lang AE, editors. *Behavioral Neurology of Movement Disorders*. Advances in Neurology, Vol 65. New York: Raven Press, 1995: 1-28.
 - Savage CR. Neuropsychology of subcortical dementias. *Psychiatr Clin North Am* 1997; 20:911-931.
 - Rinne JO, Rummukainen J, Paljarvi L, Rinne UK. Dementia in Parkinson's disease is related to neuronal loss in the medial substantia nigra. *Ann Neurol* 1989; 26(1):47-50.
 - Gomez-Tortosa E, Newell K, Irizarry MC, Albert M, Growdon JH, Hyman BT. Clinical and quantitative pathologic correlates of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1999; 53(6):1284-1291.
 - Hurtig HI, Trojanowski JQ, Galvin J, Ewbank D, Schmidt ML, Lee VM et al. Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 54(10):1916-1921.
 - Santa Cruz K, Pahwa R, Lyons K, Troster A, Handler M, Koller W et al. Lewy body, neurofibrillary tangle and senile plaque pathology in Parkinson's disease patients with and without dementia. *Neurology* 52. 1999.
 - Gomez-Tortosa E, Newell K, Irizarry MC, Sanders JL, Hyman BT. alpha-Synuclein immunoreactivity in dementia with Lewy bodies: morphological staging and comparison with ubiquitin immunostaining. *Acta Neuropathol (Berl)* 2000; 99(4):352-357.
 - Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, Hasegawa M, Goedert M. alpha-Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with lewy bodies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(11):6469-6473.
 - McNaught KS, Jenner P. Proteasomal function is impaired in substantia nigra in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2001; 297:191-194.
 - Perry E, Court J, Goodchild R, Griffiths M, Jaros E, Johnson M et al. Clinical neurochemistry: developments in dementia research based on brain bank material. *J Neural Transm* 1998; 105:915-933.
 - Court J, Ballard C, Piggott M, Johnson M, O'Brien J, Holmes C et al. Visual hallucinations are associated with lower a-bungarotoxin binding in dementia with Lewy bodies. *Pharmacol, Biochem and Behav* 2001; 70:571-579.
 - Ballard C, Piggott M, Johnson M, Cairns N, Perry R, McKeith I et al. Delusions associated

- with elevated muscarinic binding in dementia with Lewy bodies. *Ann Neurol* 2000; 48(6):868-876.
- McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry E, Dickson D, Hansen L et al. Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 47:1113-1124.
 - McKeith IG, Perry EK, Pietrzyk U. Report of the second dementia with Lewy body international workshop. *Neurology* 1999; 53:902-905.
 - Weiner MF. Dementia associated with Lewy bodies: dilemmas and directions. *Arch Neurol* 1999; 56(12):1441-1442.
 - Holmes C, Cairns N, Lantos P, Mann A. Validity of current clinical criteria for Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies. *Br J Psychiatry* 1999; 174:45-50.
 - Piggott MA, Marshall EF, Thomas N, Lloyd S, Court JA, Jaros E et al. Striatal dopaminergic markers in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's and Parkinson's diseases: rostro-caudal distribution. *Brain* 1999; 122 (Pt 8):1449-1468.
 - Kanamaru K, Kameda N, Yamanouchi H. Decreased CSF amyloid beta42 and normal tau levels in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2000; 54(9):1875-1876.
 - Barber R, Ballard C, McKeith IG, Gholkar A, O'Brien JT. MRI volumetric study of dementia with Lewy bodies: a comparison with AD and vascular dementia. *Neurology* 2000; 54(6):1304-1309.
 - Barber R, Gholkar A, Scheltens P, Ballard C, McKeith IG, O'Brien JT. Medial temporal lobe atrophy on MRI in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1999; 52(6):1153-1158.
 - O'Brien JT, Paling S, Barber R, Williams ED, Ballard C, McKeith IG et al. Progressive brain atrophy on serial MRI in dementia with Lewy bodies, AD, and vascular dementia. *Neurology* 2001; 56(10):1386-1388.
 - Defebvre LJ, Leduc V, Duhamel A, Lecouffe P, Pasquier F, Lamy-Lhullier C et al. Technetium HMPAO SPECT study in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease and

- idiopathic Parkinson's disease. *J Nucl Med* 1999; 40(6):956-962.
- Lobotesis K, Fenwick JD, Phipps A, Ryman A, Swann A, Ballard C et al. Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. *Neurology* 2001; 56(5):643-649.
 - Burke W, Pfeiffer R, McComb R. Neuroleptic sensitivity to clozapine in dementia with Lewy bodies. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10:227-229.
 - McKeith I, Galasko D, Wilcock GK, Byrne E. Lewy body dementia-diagnosis and treatment. *Brit J Psychiatry* 1995; 167:709-717.
 - McKeith I, Ballard C, Harrison R. Neuroleptic sensitivity to risperidone in Lewy body dementia. *Lancet* 1995; 346:699.
 - Walker Z, Grace J, Overshot R, Satarasinghe S, Swan A, Katona CL et al. Olanzapine in dementia with Lewy bodies: a clinical study. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14(6):459-466.
 - Factor SA, Friedman JH. The emerging role of clozapine in the treatment of movement disorders. *Mov Disord* 1997; 12(4):483-496.
 - Friedman JH, Factor SA. Atypical antipsychotics in the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15:201-211.
 - Dewey RB, Jr., O'Suilleabhain PE. Treatment of drug-induced psychosis with quetiapine and clozapine in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 55(11):1753-1754.
 - Factor SA, Reddy S, Molho ES, Feustel PJ. The effect of quetiapine on psychosis and motor function in Parkinsonian patients with and without dementia. *Mov Disord* 2000; 15:1040.
 - Fernandez HH, Friedman JH, Jacques C, Rosenfeld M. Quetiapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999; 14(3):484-487.
 - Shea C, MacKnight C, Rockwood K. Donepezil for treatment of dementia with Lewy bodies: A case series of nine patients. *International Psychogeriatrics* 1998; 10:229-238.
 - Grace J, Daniel S, Stevens T, Shankar KK, Walker Z, Byrne EJ et al. Long-Term use of rivastigmine in patients with dementia with

- Lewy bodies: an open-label trial. *Int Psychogeriatr* 2001; 13(2):199-205.
- MacLean L, Collins C, Byrne E. Dementia with Lewy bodies treated with rivastigmine: Effects on cognition, neuropsychiatric symptoms and sleep. *International Psychogeriatrics* 2001; 13:277-288.
 - Hutchinson M, Fazzini E. Cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61:324-325.
 - Reading P, Luce A, McKeith I. Rivastigmine in the treatment of parkinsonian psychosis and cognitive impairment; preliminary findings from an open trial. *Movement Disorders* 2001; 16:1171-1195.
 - Van Laar T, de Vries J, Nakhosteen A, Leenders K. Rivastigmine as anti-psychotic treatment in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Related Disorders* 2001; 7(S73).
 - McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000; 356(9247):2031-2036.
 - American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical manual of mental disorders*. 3rd ed., revised. 1987.
 - Gnanalingham KK, Byrne EJ, Thornton A, Sambrook MA, Bannister P. Motor and cognitive function in Lewy body dementia: comparison with Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62(3):243-252.
 - Louis ED, Klatka LA, Liu Y, Fahn S. Comparison of extrapyramidal features in 31 pathologically confirmed cases of diffuse Lewy body disease and 34 pathologically confirmed cases of Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 48(2):376-380.
 - Del Ser T, McKeith I, Anand R, Cicin-Sain A, Ferrara R, Spiegel R. Dementia with Lewy bodies: findings from an international multi-centre study. *Int J Geriatric Psychiatry* 2000; 15:1034-1045.
 - Kaufner DI. Pharmacologic therapy of dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2002; 15(4):224-232.



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

ARICEPT
Comprimat tîmate conținînd 5 mg sau 10 mg clorhidrat de donepezil și ingrediente inactive: monohidrat de lactoză, amidon de porumb, celuloză microcristalină, hipromeloză și oxid de magneziu, talc, polietilenglicol, hidroxipropilmetilceluloză, dioxid de titan, oxid galben de fier (comprimat 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, ca doză unică zilnică (măsoară recomandată). Pentru pacienții 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 revizuire periodică a beneficiilor. În timpul anesteziei, există posibilitatea accentuării relaxării musculare de tip succinilcolinic. Posibile efecte vagotonice pe stura ventriculară (de exemplu, bradicardie). Pacienții cu risc de ulcer trebuie monitorizați clinic. Cănușimelitozele pot produce rețineri urinare, convulsii, exacerbare a simptomelor ortostatice. Este evitată administrarea concomitentă cu alti inhibitori de acetilcolinesterază, agonisți sau antagonisți ai sistemului colinergic. **Interacțiuni:** Dosează nu se cunoaște semnificativă clinică a interacțiunilor in vitro cu ketonazola, chinidina, itraconazola, eritromicina, fluoxetina, ritamploina, fenitoina, carbamazepina, alcoolul, medicamentele anticolinergice, succinilcolină, alti blocanți neuromusculari sau agonisți colinergici, sau beta-blocanți, administrarea acestora concomitent cu donepezilul trebuie evitată. **Sarcina și alăptarea:** Nu se administrează în cursul sarcinii și alăptării. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje:** Uneori pot apărea oboseală, amețeli și crampe musculare, mai ales la începutul terapiei sau în cazul creșterii dozei. **Riscuri adverse:** diaree, crampe musculare, oboseală, greață, vărsături, insomnie, cefalee, durere dinți, tuse, tulburări abdominale, amețeli, sincope, bradicardie și rare cazuri de bloc sinusal, abioventricular, 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 ortostatice. **Supradoză:** Posibile: crampe colinergice, sistem marcat a tonusului muscular. Se utilizează măsurile generale de înlocuire și atenția ca antidot. Acest medicament se administrează pe bază de prescripție medicală. Pentru informații detaliate de prescriere, consultați rețeaua caracteristicilor produsului.



Pfizer HCP Corporation

Reprezentanța pentru România

Sphera Independent S.A. Strada 1, 06009, București, România

TEL: +40-21-212 72 20, FAX: +40-21-212 72 20

Intervenții non-farmacologice pentru pacienții cu demență și îngrijitorii acestora

Magda Tsolaki, MD*

Neuropsychiatrist, Associate Professor of Neurology, Visitor Professor of Cognitive Psychology and Neurolinguistics, Aristotle University of Thessaloniki, Greece.

Rezumat

În ultimii ani am fost martorii unui interes în creștere pentru cercetare atât în ceea ce privește intervențiile farmacologice cât și cele non-farmacologice în demență. Discuția noastră are ca subiect laturile Cognitive, Funcțională și Comportamentală ale reabilitării pacienților cu demență precum și intervențiile educaționale pentru îngrijitori. Toate aceste abordări prezintă avantajul de a fi sigure și eficiente, cu beneficii psiho-educative și cognitiv-comportamentale demonstrate, precum și de a fi practice și flexibile.

Intervenții pentru ameliorarea performanței cognitive: Reactivarea reabilitării ocupaționale (antrenament pentru memorie, activități manual/creative, îmbunătățirea funcțiilor senzomotorii și terapie prin autoîngrijire), terapie de validare, programe pentru facilitarea exprimării personale, reamintirea, metode inspirate din Montessori, terapie prin exercitii, terapie prin dans.

Intervenții pentru ameliorarea performanței funcționale: Studiile arată că modificarea comportamentului, mersul la toaletă programat și evacuarea promptă pot ameliora incontinența urinară. De asemenea, ajutorul gradat, exersarea deprinderilor și condiționarea pozitivă pot crește independența funcțională a persoanelor cu demență.

Intervenții pentru ameliorarea problemelor comportamentale: Muzica, în special în timpul meselor și toaletei, mersul sau alte forme de exercitii fizice, exercitiile ușoare, terapia prin prezență simulată, masajul, programe de îngrijire psihosocială cuprinzătoare, terapie cu animale de companie, comenzi exprimate în funcție de nivelul de înțelegere al pacientului, lumină strălucitoare, zgomot alb, remediere cognitivă.

Intervenții pentru îngrijitori: Antrenament psihosocial pentru îngrijitori cuprinzător, grupuri de ajutor, rețele de calculatoare pentru educația și ajutorul îngrijitorilor, programe de susținere telefonică.

Schimbări ale mediului de îngrijire: Unități de îngrijire speciale în cadrul instituțiilor de îngrijire pe termen lung, compartimentare fizică asemănătoare locuințelor cu grupuri mici de pacienți, spitalizări planificate de scurtă durată, 1-3 săptămâni, prospectarea spațiului exterior și schimbări ale spațiului camerei pentru baie.

În final, sunt necesare mai multe studii bazate pe dovezi pentru a explora beneficiile diferitelor intervenții pentru pacienții cu demență și mediu lor. Oricum, cea mai bună intervenție pentru ameliorarea cogniției, comportamentului, activităților cotidiene ale pacienților cu demență și sănătății mentale a îngrijitorilor este o combinație de terapie cognitivă, tratament medicamentos și sfaturi pentru îngrijitori.

Introducere

În ultimii ani au avut loc progrese semnificative în înțelegerea patogenezei și fiziopatologiei Bolii Alzheimer (BA), acestea ducând la elaborarea de noi strategii terapeutice și introducerea mai multor agenți farmacologici și intervenții non-farmacologice îndreptate împotriva simptomelor cognitive și neuropsihiatrice.

Este bine cunoscut că plasticitatea cerebrală la vârste tinere este

puternic dependentă de cantitatea și calitatea stimulilor din mediul ambiant. Studii pe baza învățării unei a doua limbi au arătat că acestea duc la reorganizare corticală. În urmă cu câțiva ani nu ne puteam imagina că se poate ameliora plasticitatea creierului la vârste înaintate. Studii recente au infirmat o presupunere veche, capitală, referitoare la creier – aceea că în timpul vieții adulte nu pot să apară celule nervoase noi. Atât la oameni cât și la

animale, date recente arată că în hipocamp se pot într-adevăr forma celule noi^{1,2,3}. Aceste observații urmează îndeaproape o altă descoperire revoluționară a decadelor trecute – demonstrarea faptului că în creierul adult pot apărea modificări importante bazate pe experiență ale circuitelor neuronale, incluzând înmugurire axonală și dendritică⁴.

Trebuie să știm că terapia comportamentală și abordările comportamentale ale aplicării principiilor

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

www.brainaging.ro

învățării sunt dovedite ca tehnici de intervenție eficiente pentru bătrâni în diferite probleme și situații. De exemplu, există programe intense de remediere cognitivă pentru procese executive la pacienții cu schizofrenie⁵ și intervenții pentru confuzie și demență precum orientarea în realitate⁶.

În continuare sunt descrise câteva principii: (1). În folosirea abordărilor comportamentale este important de reținut că elementul care menține comportamentul organismelor este condiționarea. Dacă o persoană prezintă un comportament, o face deoarece acesta realizează satisfacerea unei nevoi. (2). Pentru schimbarea comportamentului, este necesar fie ca nevoia să fie satisfăcută de un alt comportament, fie ca comportamentul să aibă o altă consecință. (3). Abordările comportamentale sunt extrem de puternice în menținerea și modificarea comportamentului și adesea apar prin coincidență. (4). Pentru a schimba intenționat un comportament, este importantă satisfacerea nevoilor printr-un alt comportament specific sau condiționarea unui comportament nou trebuie să fie constante pe parcursul întregii zile. (5). Intervențiile non-farmacologice sunt de obicei de primă linie în tratarea simptomelor comportamentale și psihologice ușoare ale demenței (BPSD), deși cercetări restrânse susțin utilizarea mai multor intervenții. (6). În ciuda faptului că cercetările susțin eficiența intervențiilor comportamentale pentru probleme comportamentale specifice, aceste strategii nu sunt încă larg folosite în instituțiile de îngrijire. (7). Un alt motiv pentru folosirea limitată a abordărilor comportamentale ar putea fi acela că personalul din instituțiile de îngrijire nu este conștient de eficiența acestora. (8). Alt motiv pentru folosirea limitată a abordărilor comportamentale în instituțiile de îngrijire pe termen lung poate fi acela că implementarea necesită nu doar pregătirea îngrijitorilor, dar și menținerea constantă a mediului potrivit. (9). Pentru BPSD moderate

și severe, medicația este clar indicată, adesea (deși nu întotdeauna) în conjuncție cu intervenții non-farmacologice. Oricum, decizia de introducere a medicației trebuie luată atent și orice tratament trebuie monitorizat și ajustat corespunzător. (10). Pacienții cu demență pot deveni temători, anxioși sau neliniștiți pentru că nu pot să vadă sau să audă bine ce se petrece în mediul înconjurător. Astfel, pacienții trebuie consultați pentru evaluarea văzului și auzului. (11). Intervențiile de mediu sunt de asemenea foarte utile. Mediul ideal pentru pacient este unul nestresant, constant și familiar. (12). O abordare generală include: a. identificarea țintei BPSD, b. strângerea de informații despre BPSD, c. identificarea factorilor declanșatori sau evenimentelor consecutive unui simptom, d. formularea unor scopuri realiste și elaborarea planurilor, e. încurajarea îngrijitorilor de a se recompensa, atât pe ei înșiși cât și pe ceilalți pentru atingerea scopurilor, f. evaluarea și modificarea continuă a planurilor.

A. Intervenții pentru ameliorarea performanței cognitive

Există diferite procedee pentru reabilitarea cognitivă în stadiile incipiente, ușoare și foarte ușoare până la moderate față de stadiile moderate până la severe. Aceste intervenții pot fi utile pentru toate domeniile demenței: cogniție, activitățile vieții de zi cu zi, comportament și împovărarea îngrijitorului. Metodele cel mai frecvent utilizate în toată lumea sunt:

1. Grupuri de ajutor pentru deficitul de memorie în stadii incipiente

Aceste programe demonstrează marea varietate a programelor de sprijin pentru persoanele cu BA în primele stadii și pentru familiile acestora. Ele subliniază unicitatea fiecărui program incluzând serviciile, cercetarea, educația, antrenarea și sfătuiră și motivează pacienții neincluși în programe de stadiu incipient

să participe la un program.

Deși au existat breșe importante în serviciile pentru indivizii diagnosticați cu demență în stadii incipiente, actualmente programele oferă urmărire până în momentul diagnosticului și un supliment pentru tratamentele farmacologice. Aceste programe au adus beneficiul contactării familiilor în primele stadii și familiarizarea timpurie a acestora cu toate serviciile BA. Chicago, de exemplu, grupează indivizi în primele stadii ale bolii cu studenți la medicină în cadrul unui program de educație geriatrică. Membrii grupurilor pentru stadii inițiale din New York participă la evenimente de instruire profesională și media, existând și un grup de scriere. Australia a evaluat beneficiile/rezultatele grupurilor de ajutor pentru stadiile incipiente și are de asemenea o rețea națională de supraveghetori. Canada are un program pentru stadiile incipiente axat pe activități sociale, adăugând la grupurile de ajutor/discuții. Cleveland oferă sesiuni educative cu durată limitată, în timp ce alții oferă grupuri în desfășurare, cu participare deschisă.

Scopurile acestor programe de suport pentru stadiile incipiente sunt: (1). Să susțină și să satisfacă necesitățile educaționale, sociale și emoționale ale persoanei (și persoanei din familia acesteia care o îngrijește) în primele stadii de demență/tulburare de memorie (2). Să furnizeze un mediu sigur și pozitiv pentru ca persoana să își poată exprima sentimentele în legătură cu deficiențele sale și să învețe să își adune forțele pentru depășirea acestora și (3). Să mențină respectul propriu al persoanei, prin cooptarea acesteia în planificarea necesităților viitoare.

Astfel de programe pentru boala Alzheimer în primele stadii există și în Grecia, ele dovedind că ajută pacienții participanți să își păstreze funcțiile cognitive mai mult timp.⁷

Am putea sugera un algoritm de conduită în pierderea de memorie: (1). Să fie deschis și corect în legătură cu tulburarea mea de memorie

față de persoanele pe care le întâlnesc. (2). Să accept tulburarea mea de memorie și să găsesc modalități de a o depăși. (3). Stabilirea unei rutine și respectarea ei. (4). Preluarea controlului asupra pierderii de memorie împreună cu cineva de încredere. (5). Să îmi țin secrete temerile și sentimentele⁸.

2. Metode pentru facilitarea exprimării personale

Deși s-a spus pe nedrept că indivizii cu BA suferă pierdere a conștiinței de sine datorită bolii, există motive temeinice de a pune la îndoială această opinie. Folosind scheletul „Social Constructionist Theory”⁹, devine evident că suferinza de BA, chiar în stadiile moderat sau sever: (A). sunt capabili și trăiesc și își exprimă eul propriu în diferite modalități, comunicare verbală și non-verbală, (B). sunt vulnerabili la apariția de deficiențe în anumite aspecte ale eului, dar aceste deficiențe nu sunt în mod necesar legate de boală, ci mai degrabă de felul în care indivizii sănătoși interacționează cu persoanele cu BA, (C). pot fi ajutați în diferite feluri să evite aceste deficiențe ce ar putea să apară. Sabat¹⁰ ilustrează potențialul recunoașterii, exprimării și validării celor trei tipuri de expresie a eului la persoanele cu BA – a. există o conștiință a identității personale ce se păstrează intactă chiar și în stadiile moderate sau severe ale bolii, b. există un eu format din caracteristicile mentale și fizice, ce poate de asemenea persista mult timp în evoluția bolii, c. există alte aspecte ale persoanei, individul prezent social, ce pot fi păstrate prin: (1). Cuvintele vorbite și interacțiunile sociale din cadrul grupurilor de ajutor, (2). Cuvintele scrise în grupurile de scris – când participanții la acestea scriu, ei își aduc aminte, (3). Exprierea în formă vizuală folosind terapia prin artă.

Reabilitarea ocupațională de reactivare (exercițiile pentru memorie, activități manual/creative, ameliorarea funcțiilor senzitive/motorii și terapia prin autoîngrijire) s-au

dovedit mai eficiente în ameliorarea performanței cognitive, funcționării psihosociale, restabilirea echilibrului emoțional și stării de bine subiective decât reabilitarea funcțională (terapia funcțională ocupațională, psihoterapia și terapia verbală)¹¹.

3. Reamintirea

În Europa există un program, „The age exchange training program” cunoscut pe plan internațional pentru activitatea în toate domeniile reamintirii, incluzând teatrul, expoziții, proiecte cu participare din diferite generații și grupuri de repetiție. Unii erudiți au observat valoarea reamintirii anterior grupurilor actuale ce activează atât în Europa cât și în SUA. Unul dintre primii a fost Socrate, el afirmând: „Viața neexaminată nu merită trăită”. Un altul a fost Tolstoi, care a descris moartea grea a lui Ivan Ilici, un birocrat mediocre ce suferea de cancer și era conștient că i se apropie sfârșitul. Ivan era disperat și nepoliticos față de membrii familiei ce încercau să îl consoleze. El s-a întors cu fața la perete și după un timp a început să își treacă în revistă viața. Timp de trei zile familia l-a auzit gemând și oftând, apoi a urmat liniștea. Când au intrat în cameră, Ivan era împăcat, i-a sărutat, a închis ochii și a murit.

Efortul de reamintire dirijată ajută la generarea de activități creative stimulante și plăcute. Face posibil ca oamenii să aibă contacte sociale benefice cu persoane de diferite vârste și origini etnice și îmbogățește satisfacția personală și profesională pentru o gamă largă de însoțitori, învățători și artiști. Se poate vorbi despre reamintire din mai multe puncte de vedere: reamintirea ca mijloc de comunicare între îngrijitor și îngrijit, reamintirea ca mod de întărire a identității persoanei cu demență precum și a îngrijitorului acesteia și reamintirea ca generator al unui sentiment de coerență pentru îngrijitor și ajutor pentru a face față situației.

Într-un studiu, programul de

reamintire a ameliorat depresia îngrijitorului și a îmbunătățit opinia îngrijitorului despre dispoziția și comportamentul subiectului. Funcționarea pacientului a fost ameliorată în două domenii, socializarea și mersul.

Programul nostru de reamintire este probabil cel mai preferat program de intervenție din Thessaloniki. Celelalte programe de intervenție preferate din orașul nostru sunt abordările pentru memorie, orientare și funcția executivă.

Un exemplu de intervenție pentru dezorientare și pierderea de memorie este dat de Hunley și Lusty în 1984. Ei au raportat cazul unei femei în vârstă de 84 de ani ce suferea de BA și avea dificultăți în a-și aminti anumite aspecte despre propria persoană și programul său de zi cu zi. Pacienta a primit o agendă conținând orarul zilnic și informații personale importante (numele fratelui, etc.) și a fost învățată să-și consulte agenda atunci când nu-și putea aminti ceva. După 2-4 săptămâni pacienta era capabilă să-și consulte agenda.

4. Orientarea în realitate

Este un program de antrenament pentru orientarea în timp și spațiu introdus de Hanley IG în 1986.

5. Exercițiile fizice¹²

Primul studiu a cercetat un program de mers conceput special pentru pacienții ce prezentau confuzie cronică și un istoric de alterare a comportamentului vis à vis de plimbări¹³.

Noi am încheiat un program de exerciții pentru pacienții cu boală Alzheimer sponsorizat de Comisia Europeană ce a arătat că pacienții cu demență pot fi ajutați foarte mult prin aceste programe pentru ameliorarea simptomelor cognitive, funcționale și comportamentale iar viața lor ar putea fi schimbată¹⁴.

Cea mai izbitoare caracteristică a pacienților cu demență de tip Alzheimer este capacitatea acestora de ambulație păstrată până în stadi-

ile finale. Uneori abilitatea lor de a merge poate fi considerată agitație, pentru aceasta fiind prescrise medicamente. Pacienții însă consideră că mobilitatea este puterea lor. Noi o putem folosi pentru a-i ajuta. Este ceva ce pot face independent și este o modalitate de interacțiune cu lumea. Oricum este sigur că nu produce pacientului sau celorlalți nici un rău evident.

6. Terapia de validare (TV)^{15,16}

Terapia de validare este acum o parte integrantă a repertoriului nostru de tehnici de terapie de grup și comunicare pentru pacienții cu demență. Ea se concentrează mai mult pe latura emoțională decât pe cea faptică a spuselor unei persoane. Pleacă de la premisa că la baza spuselor și comportamentului persoanei dezorientate există un sens și că persoanele în vârstă dezorientate se reîntorc în trecut într-o încercare de rezolvare a conflictelor neterminate prin exprimarea sentimentelor anterior ascunse și retrăirea amintirilor.

Abordarea validării presupune acceptarea sentimentelor bătrânului cu demență și cunoașterea amintirilor, lipsurilor și necesităților umane ce stau la baza comportamentului fără a încerca inserarea sau forțarea unor noi introspecții. Validarea include: reflectarea sentimentelor persoanei, ajutorul pentru exprimarea unor necesități umane nesatisfăcute, reinstaurarea unor funcții sociale bine stabilite (ce ajută la rândul lor motivarea exprimării comportamentelor sociale), facilitarea sentimentelor de bunăstare și stimularea interacțiunii cu ceilalți¹⁷.

Istoria terapiei de validare. Naomi Feil, o asistentă socială americană, a dezvoltat TV în timp ce lucra ca terapeut de grup în Adăpostul pentru Bătrâni Montefiore din Cleveland, Ohio. Ea a recunoscut limitările orientării în realitate, care atunci când era folosită pentru persoane foarte dezorientate producea neplăceri fără un beneficiu ce putea fi observat¹⁸. Această deziluzie

a determinat-o să conceapă o tehnică interactivă alternativă, în care scopul realizării unei orientări în realitate este înlocuit de acela de a comunica cu oamenii dezorientați, indiferent în ce realitate se află, având ca rezultat ameliorarea disconfortului și refacerea respectului de sine. În 1987, Christine Bleathman și Ian Morton au primit fonduri pentru a conduce un studiu pilot cu scopul de a evalua eficiența terapiei de validare, o tehnică interactivă și totodată o terapie de grup pentru persoanele cu demență. În 1988 autorii au publicat un scurt articol introductiv despre TV. Răsunetul acelui articol a fost enorm. Cu toate acestea, a fost evident, atunci și acum, că nu doar TV singură a generat acest nivel de interes, ci setea pentru o varietate de intervenții utilizabile pentru oamenii suferinzi de demență. Îngrijitorii, atât cei plătiți cât și cei din familie, sunt nerăbdători să își sporească repertoriul de abilități interactive pentru a face față tulburărilor de memorie, disfaziei și dezorientării, vinovate de dificultățile de comunicare.

TV admite necesitățile emoționale ale pacienților cu demență și subliniază inadvertențele în încercarea de a orienta pe cel dezorientat, o tehnică ce a acordat o insuficientă recunoaștere trăirii demenței – o experiență caracterizată prin sentimente de pierdere, frică și izolare.

Exemple:

(1). TV oferă o tehnică terapeutică pentru a răspunde bolnavilor care se referă la părinții lor la timpul prezent, ca și cum ar fi încă în viață. Pacienții cu demență vorbesc despre mersul acasă la părinți, sunt îngrijorați în legătură cu aceștia, folosesc autoritatea părinților ca motiv pentru a face sau a nu face ceva, sau întreabă când îi va vizita mama sau tata. S-a sugerat că aceste întrebări perpetue despre părinți ar trebui interpretate ca un strigăt de ajutor sau nevoie de securitate, mai curând decât un sunet din trecutul îndepărtat, acestea putând fi explicate pe baza Teoriei Atașării a

lui Bowlby. Admițând emoțiile create de experiența demenței, TV oferă un cadru terapeutic în care multe pierderi suferite de pacienți sunt conștientizate.

(2). TV oferă de asemenea îngrijitorilor tehnici de comunicare cu persoanele a căror exprimare este confuză și/sau disfazică. Două modalități de exprimare a sentimentelor prin cuvinte, cum ar fi „ești frustrat” sau „ești trist” fac posibilă pentru pacienți recunoașterea sentimentelor pe care aceștia le trăiesc. A fost sugerat că aceste declarații ar trebui exprimate pe un ton potrivit cu sentimentul respectiv. Reformularea a ceea ce pacientul a exprimat folosind pronume vagi și cuvinte cheie, de ex. „Te-au lăsat singur, nu-i așa?” demonstrează că ai auzit ce a fost spus. Altele dintre tehnicile descrise includ imitarea comportamentului non-verbal, identificarea simțului preferat al pacientului (vizual, auditiv sau kinestezic) și legarea comportamentului spre nevoia nesatisfăcută. Tehnicile trebuie: a. să fie centrate pe îngrijitor, b. să clădească încrederea, c. să reformuleze (vrei să spui că nu dorești să mai trăiești?), d. să întrebe folosind extreme (ce a fost cel mai rău ?), e. să imagineze opusul, f. să reamintească, g. să mențină contact vizual strâns sincer, h. să folosească ambiguități, i. să folosească un ton coborât, clar, dragăstos, j. să imite, k. să lege comportamentul de o nevoie umană nesatisfăcută, atingere, muzică.

Feil sfătuiește să se întrebe „cine”, „ce”, „unde”, „când”, „cum”, dar niciodată „cum” ca răspuns la exprimarea confuză și/sau disfazică (Feil, 1993).

Există câteva principii ale terapiei de validare: (1). Când sunt validate, sentimentele își pierd din tărie, (2). Când memoria recentă începe să slăbească, amintirile vechi revin, (3). Oameni au mai multe niveluri de conștientă și (4). Empatia clădește încredere, restabilește demnitatea.

Beneficiile terapiei de validare sunt: (1). Rezidenții în instituțiile de îngrijire prezintă mai mult control social, (2). crește comunicarea

verbală și non-verbală, (3). reduce frecvența plânsului, mersului fără țintă și bătăutului din picioare, (4). ajutoarele simt mai puțină frustrare/epuizare, (5). scade rata de rotire a ajutoarelor, (6). familiile simt mai puțină frustrare.

7. Metodele inspirate de Montessori sunt promițătoare

Maria Montessori a fost prima femeie Doctor în Medicină din Italia și a lucrat cu copii defavorizați în prima parte a secolului XX în Roma. Ea considera că educația le va oferi acestor copii o viață mai bună și a conceput activități educaționale pentru copii bazate pe abilitățile pe care aceștia le posedau. Metoda Montessori este o metodă de elaborare și prezentare de activități bazate pe modele de învățare, memorie și reabilitare. Materialul este de obicei desprins din mediul de zi cu zi, ceea ce duce la un sentiment de familiaritate. Fiecare activitate este prezentată la cel mai simplu nivel și orice activitate ce urmează este bazată pe cea anterioară. Filozofia metodei Montessori este crearea de persoane cât mai independente posibil, capabile de a lua decizii, ce sunt tratate cu respect și demnitate. Multe activități bazate pe metoda Montessori folosesc abilități învățate în copilărie. Deoarece aceste abilități rămân adesea intacte și în ultimele stadii de demență, activitățile construite pe baza lor pot fi realizate cu succes. Metoda Montessori furnizează un mediu de ajutor, repetiție, feedback și încheiere, toate acestea fiind extrem de importante pentru adultul în vârstă cu demență. Fiecare activitate este împărțită în pași individuali. Folosirea metodei Montessori permite alegerea activităților potrivite pentru diferite stadii/niveluri ale abilităților cognitive din demență. În plus, activități specifice pot fi modelate pentru a fi folosite de diferiți indivizi cu demență.¹⁹

B. Intervenții pentru ameliorarea performanței funcționale

1. Ameliorarea alimentației²⁰

Există mai multe principii ce ne pot ajuta îmbunătățim alimentația: (a). Trebuie să știm că persoanele cu percepție alterată pot înceta să mănânce datorită ideii paranoide și delirante în legătură cu alimentele și lichidele. Astfel tratamentul tulburării psihotice ce stă la baza acestora va fi benefic. (b). Individul cu demență este capabil să mănânce singur pentru mult timp.

Îngrijitorul trebuie să fie atent la atmosfera din timpul mesei, la masa propriu-zisă, la atitudinea sa în timpul mesei, la evaluarea capacităților cognitive și fizice, la capacitatea pacientului de a mânca independent, la apetitul persoanei cu demență și la statusul emoțional al pacientului. Uneori pot fi necesare scurte instrucțiuni pas cu pas, de exemplu: „Margaret, uite o omletă cu brânză delicioasă” „Deschide gura. Mestecă, Margaret” La cei cu deficiențe importante, poate fi de asemenea necesară atingerea ușoară a bărbiei pentru a le reaminti să mestece alimentele din gură. „Închide gura.” „Înghite”.

Muzica (din preferințele pacientului)²¹ reduce agitația, agresivitatea și tulburările de dispoziție în multe situații incluzând masa și îmbăiatul^{22,23}.

2. Grădini terapeutice

Până de curând, așezămintele de îngrijire pentru persoanele cu BA nu au acordat atenției mediului exterior și este necesar ca bătrânii să fie încurajați să-și petreacă timpul afară în aer curat și soare. Așezăminte atent concepute, ca spații fie interioare, fie exterioare, ajută la reducerea comportamentelor nedorite precum agitația, incontinența sau rătăciturile; așezămintele concepute prost, dimpotrivă, pot precipita agitația și contribui la dezorientare și confuzie²⁴.

3. Terapia cu animale de companie

Nu există multe studii ce pot evidenția rezultatele benefice ale terapiei cu animale de companie. Cu toate acestea, în practica clinică de zi cu zi auzim de la îngrijitori că pacienții cu demență au grijă de animalele lor și se joacă și comunică cu acestea.

4. Intervenții de autoîngrijire

Capacitatea de autoîngrijire începe să diminueze în stadiile medii ale BA și este de obicei absentă în ultimele stadii. Gerontologii specializați în comportament aplică antrenarea aptitudinilor și tehnici de întărire pentru a ajuta pacienții vârstnici să își recapete abilitățile de autoîngrijire. În urmă cu mai mulți ani, în 1978, Mishara a prezentat cazul despre pacienți tratați într-un așezământ cu economie simbolică în care aceștia câștigau diverse premii pentru îmbunătățirea abilităților de autoîngrijire, implicându-se în activități sociale și așa mai departe.

Burgio și colab. în 1988 au studiat patru bătrâni cu tulburare cognitivă ce prezentau incontinență. Ei au inițiat o procedură de tratament ce îndemna pacientul să folosească toaleta la fiecare 2 ore. Toți erau capabili să folosească independent toaleta înaintea tratamentului, dar rar o foloseau. Autorii au descoperit că îndemnul de a folosi toaleta a rezultat în scăderea semnificativă a numărului de episoade de incontinență.

C. Intervenții pentru ameliorarea problemelor comportamentale

Evaluarea tulburărilor comportamentale în boala Alzheimer

Este necesară efectuarea unui examen clinic pentru excluderea unei afecțiuni organice și o evaluare psihiatrică. Instrumentele pentru evaluare comportamentală specifice, „BEHAVE-AD” (Reisberg, 1987),

„Dementia Symptom Scale” (Loveck, 1994), „California Dementia Behavior Questionnaire” (Victoroff, 1997), „Cohen-Mansfield Agitation Inventory” (CMAI-Cohen-Mansfield, 1996), „The Consortium to establish a registry for AD (CERAD), Behavioral Rating Scale for Dementia” (Tariot, 1995), „RMBPC-Revised Memory and Behavioral problems Checklist”, „ABID – the Agitated Behavior in Dementia”, „NPI-Neuropsychiatric Inventory”, „Columbia University Scale for Psychopathology in Dementia” (Alexopoulos, 1988) sunt preferate clasificării generale CGIC pentru detectarea și cuantificarea tulburărilor comportamentale la pacienții cu BA.

Diferențe între sexe au fost observate la evaluarea BPSD. Au fost examinați 28.367 subiecți cu BA. Bărbații au fost mai predispuși decât femeile la probleme comportamentale precum rătăcirile, atitudini abuzive și nepotrivite social (59% față de 50% pentru orice problemă comportamentală). Halucinațiile și iluziile precum și depresia au avut o prevalență egală la femei și bărbați. Oricum, bărbații aveau șanse mai mari de a primi medicamente psihoactive²⁵.

Există câteva principii pentru intervențiile non-farmacologice: (1). identificarea țintei BPSD, (2). strângerea informațiilor despre BPSD, (3). identificarea declanșatorilor și evenimentelor consecutive unui anumit simptom, (4). stabilirea unor țeluri realiste și elaborarea planurilor, (5). încurajarea îngrijitorilor de a se recompensa, atât pe ei înșiși cât și pe ceilalți pentru atingerea scopurilor, (6). evaluarea și modificarea continuă a planurilor.

1. Terapia prin artă

De-a lungul timpului, arta și disciplinele umaniste au fost arareori recunoscute pentru capacitatea lor de a facilita îngrijirile medicale și a promova calitatea vieții în domeniile rezervate tradițional pentru „științele exacte”. Totuși, în ultimii ani, am

asistat la o creștere a conștientizării valorii potențiale a muzicii, artei și a altor terapii recreative la persoanele cu demență.

Aceste intervenții sunt de obicei de primă intenție și în rezolvarea simptomelor comportamentale și psihosociale ușoare din demență, deși cercetările ce susțin folosirea acestora sunt restrânse. Simptomele comportamentale și psihosociale ce răspund cel mai bine la intervențiile non-farmacologice includ: depresia ușoară/apatia, hoinăritul/rătăciturile, întrebările repetitive/manierismul. De obicei trebuie să începem prin modularea mediului. Apoi să mediem factorii ce agravează comportamentul, de exemplu un coleg de cameră sau lumina foarte puternică. Strategiile ar trebui de asemenea să optimizeze stimularea socială și psihică folosind tehnici prezentate anterior precum validarea, susținerea și reamintirea. Toate aceste tehnici pot ajuta la maximizarea funcționării și independenței, îmbunătățind comunicarea, promova un sentiment de securitate și predictibilitate, modula comportamentul și ajuta la ameliorarea dispoziției. Procesul terapeutic ar trebui de asemenea să fie orientat către îngrijitori. Medicii trebuie încurajați să educe îngrijitorii și pacienții în legătură cu boala, prognosticul și strategiile non-farmacologice posibil folositoare, recunoscând că îngrijitorii trebuie să joace un rol vital în rezolvarea problemelor pacientului.

2. Terapia prin muzică²⁶

Au fost făcute progrese importante în studiul muzicii la persoanele cu demență. Cercetările s-au concentrat pe două categorii principale de muzică: a. clasică/relaxantă pentru grupuri de pacienți; și b. individualizată sau muzica preferată ca intervenție unu la unu. Două studii inițiale au condus la ramificarea și dezvoltarea cercetării în aceste domenii.

Gerdner²⁷ a oferit muzică individualizată sub formă de casete la cinci rezidenți dintr-o casă de îngrijire folosind un design prestabilit.

Ședințele au avut o durată de 30 de minute, datele fiind culese înainte, în timpul și la 1 oră după ședință. Rezultatele au arătat o reducere semnificativă a agitației la 1 oră după ședință comparativ cu perioada dinainte de ședință.

Goddaer și Abraham²⁸ au fost primii care au evaluat sistematic efectele muzicii relaxante la pacienții cu demență. Ei au raportat o reducere semnificativă a nivelului global de agitație (63,4%) precum și de comportament fizic neagresiv (56,3%) și agitație verbală (74,5%) la cei 29 de pacienți studiați. Aceste rezultate au fost susținute atunci când studiul a fost reprodus de Denny²⁹. Cercetătorii noștri au investigat de asemenea efectele muzicii clasice/relaxante la pacienții cu demență – există cel puțin 78 de referințe.

Intervenții psihosociale pentru tratarea BPSD

Există intervenții pentru comportamente excesive de tipul vocalizărilor explozive („disruptive vocalization” – DV) și hoinărelilor și intervenții pentru comportamente negative, cum ar fi inactivitatea și comportamentele non-sociale, de ex. depresia. Există câteva principii ce pot fi utile: 1. Un pachet de îngrijire optim, individualizat și flexibil ce oferă susținere în momentele când este cea mai mare nevoie poate adesea exclude necesitatea unor alte tratamente. 2. Aproape întotdeauna există factori ce pot declanșa sau agrava problemele. O evaluare minuțioasă de obicei poate oferi indicatori utili asupra a ceea ce poate fi schimbat pentru a reduce problemele. 3. Intervențiile structurate precum plimbări scurte planificate, muzică personalizată, interacțiuni sociale organizate bazate pe amintiri și activități potrivite pot fi utile în reducerea problemelor comportamentale. În mod evident, medicamentele au rolul lor în tratamentul problemelor comportamentale, dar decizia trebuie luată atent după ce sunt luate în considerare următoarele: (1).

Persoana trebuie evaluată înainte de prescrierea medicamentelor, pentru a exclude cauze fizice ale comportamentului acestora precum infecții, constipație, durere și probleme vizuale sau auditive. (2). Multe probleme mai puțin severe se rezolvă spontan în 3-4 săptămâni sub supraveghere atentă. (3). Schimbările mediului sau abordării psihologice pot fi un tratament mai eficient. În ceea ce privește intervențiile pentru comportament excesiv, am putea descrie: (I). Instituții de îngrijire pe termen lung și (II). Așezăminte comunitare.

I. Instituții de îngrijire pe termen lung

a. **Abordări orientate spre sentimente:** Aceste intervenții, ce includ validarea și integrarea senzorială, se crede că ameliorează funcția emoțională și socială prin ajutarea pacienților în lupta cu consecințele cognitive, emoționale și sociale ale demenței. Aceste intervenții încearcă să utilizeze experiențele subiective ale pacienților. Toseland și colab.³⁰ au comparat un grup de validare cu un grup de contact social și unul martor ce a primit îngrijiri obișnuite. După un an, pacienții din grupul de validare erau mai puțin agresivi fizic decât pacienții din grupul de contact social sau cel cu tratament obișnuit. Cu toate acestea, comportamente precum mișcările repetitive, rătăcirile și ascunderea obiectelor au fost mai puțin influențate decât în grupul de contact social și cel cu tratament obișnuit. Holtkamp și colab.³¹ și Spaul și Leach³² au examinat efectele integrării senzoriale asupra unor variate simptome legate de demență. Integrarea senzorială implică activități în cadrul cărora sunt stimulate diferite percepții și experiențe senzoriale. Scopul este acela de a crea o atmosferă de încredere și relaxare. În timpul primului studiu, ședința de integrare senzorială, pacienții au manifestat mai puține comportamente repetitive și mai puțină neliniște. În al doilea

studiu autorii au raportat o diminuare a comportamentelor „problematic și provocatoare” în timpul sesiunii și până la 10 minute după aceea.

b. **Abordări orientate spre stimulare:** Modelul Lawton³³ de performanță sub presiune postulează că pacienții cu demență dau randament optim când presiunea mediului (nivelul de stimulare) este potrivit capacității pacientului de a se adapta la cerințele mediului (performanță). Prea multă sau prea puțină stimulare pot avea ca rezultat BPSD. Burgio și colab.³⁴ au investigat folosirea zgomotului de fond din mediu ca tratament pentru DV. Zgomotul de fond din mediu era reprezentat de casete cu „sunetul oceanului” și „sunetul unui izvor de munte” prezentate rezidenților în căști. Rezultatele acestui mic studiu (n=9) au arătat că subiecții au prezentat cu 23% mai puține atacuri de DV atunci când ascultau casetele comparativ cu perioada fără ascultare. În final, unele studii recente au explorat efectele intervențiilor ce cuprind activități multiple și variate în combinație: imagini, muzică, atingere, arome, gust și activități fizice și sociale. Deși rezultatele au fost dispersate, fiecare studiu a raportat o reducere a agitației.

Exemple de comunicare stimulantă prin activități senzoriale: Imagini: obiecte de diferite culori, de la luminoase la întunecate, cum ar fi o erupție vulcanică, baloane de săpun, hârtie de împachetat strălucitoare sau metalică. Sunete: muzică diversă și sunete cum ar fi muzica favorită, casete de relaxare, sunetul vântului. Sau se poate încerca liniștea și nemișcarea. Arome: arome relaxante sau stimulante, de exemplu flori, mirodenii, lumânări, pastă de lustruit, săpun, iarbă sau mâncare. Atingeri: atingerea unor obiecte sau contactul personal, de exemplu diferite țesături, obiecte cu suprafața aspră sau moale, obiecte calde sau reci. Gusturi: diferite alimente sau băuturi cum ar fi mâncăruri savuroase, limonadă rece, ceai sau cafea.

Un exemplu al beneficiilor activi-

tăților senzoriale este cazul unei fiice ce dorea să aibă grijă de mama sa acasă dar îi era greu să se descurce deoarece aceasta o urma peste tot. În timpul zilei mama și fiica puteau desfășura activități plăcute împreună, dar seara, când se întorcea acasă soțul fiicei, aceasta era obosită și dorea să-și petreacă timpul cu partenerul. Mama acesteia a fost dusă la o unitate de specialitate pentru o evaluare completă a cerințelor. Evaluarea multisenzorială, efectuată în camera senzorială, a indicat că îi place stimularea tactilă. Folosind această informație, personalul a inițiat-o în explorarea cutiilor cu mărgelile, a jucăriilor moi și aranjării ornamentelor și, pe baza acestei informații, fiica a pregătit o gamă de activități pentru mama sa în perioada de seară, după cină. Aceste activități au făcut posibil ca fiica și sotul ei să petreacă mai mult timp împreună seara și au permis ca aceasta să își îngrijească mama acasă, după cum dorea.

c. **Terapia comportamentală și exercitarea comunicării:** Tehnicile de terapie comportamentală presupun o descriere minuțioasă a comportamentului țintă precum și a declanșatorilor și consecințelor acestuia. Declanșatorii ambientali pot provoca o anomalie comportamentală, iar consecințele, cum ar fi atenția personalului pot întreține problema în timp. Terapia comportamentală presupune modificarea declanșatorilor și/sau a consecințelor comportamentului țintă cu scopul de a-i schimba frecvența și durata. De asemenea s-au îmbunătățit abilitățile de comunicare, lucru reflectat de folosirea mai frecventă a instrucțiunilor pentru primul pas și a unei pauze de 5 secunde între îndemnul verbal și oferirea unui ajutor fizic.

II. Așezăminte comunitare

În literatură sunt disponibile un număr mare de referate excelente ce prezintă strategii de intervenție ce utilizează îngrijitori neplătiți.

Rezultatele acestora pot fi sintetizate în următoarele: (a). Intervențiile multi-componentă ce oferă îngrijitorilor o abundență de servicii, ajutoare și terapii tind să producă efecte superioare comparativ cu intervențiile concentrate pe un domeniu îngust. (b). Intervențiile uni-componentă de intensitate mare (frecvență și durată) au de asemenea un impact pozitiv mai puternic asupra îngrijitorului decât intervențiile de intensitate scăzută, și (c). Cele mai recente studii referitoare la intervenții sugerează că se pot realiza sinergii importante dacă este tratat pacientul și simultan se schimbă mediul social și fizic al perechii îngrijitor-pacient (cum ar fi farmacoterapie pentru pacient și exersarea abilităților pentru îngrijitor).

REACH este un acord cooperativ pe 5 ani fondat în 1995 de NIA și NNR³⁶. REACH a luat naștere pe baza unui număr de lucrări ce recunoșteau bine cunoscuta povară asociată cu îngrijirea în familie și datorită apariției unui număr de intervenții promițătoare pentru reducerea acestei poveri. Aceste tipuri de intervenții cuprind: (a) informare individuală și strategii de ajutor, (b) grupuri de ajutor și terapii în sistemele familiale, (c) antrenamente psihoeducaționale și bazate pe abilități, (d) intervenții ambientale la domiciliu și (e) sisteme cu tehnologie avansată.

Exemple de intervenții

1. Rătăcirea: o persoană confuză va uita adesea că trebuie să fie într-un anumit loc și are nevoie de reasigurări frecvente în legătură cu locul unde se află și de ce se află acolo (Hussian, 1982). Într-unul dintre studii s-au folosit două tipuri de stimuli: cercuri albastre pe zidurile din zonele periculoase (ascensoare, ieșiri, etc.) și dungi portocalii în zonele unde plimbatul era încurajat (săli, holuri, etc.). Înainte de utilizarea stimulilor fiecare pacient a urmat o sesiune de instructaj de 20 de prezentări ale fiecărui stimul, în timpul căreia dungi portocalii au fost asociate cu un fel de mâncare preferat iar cercurile albastre cu

bătăi din palme puternice. După intervenție rătăcirea a scăzut de la 8,7 intrări / 30 min. la mai puțin de una.

2. Agresivitatea și agitația: Există câteva strategii recomandate ce sunt larg acceptate: (1). Se intervine precoce, înainte de criză. (2). Se ține pacientul departe de situațiile provocatoare. (3). Se folosește o voce blândă și liniștitoare. (4). Abordarea se face venind încet și calm din față. Atingerea se folosește cu atenție. (5). Se folosește o atitudine neamenințătoare. (6). Trebuie distrasă atenția către ceva plăcut. (7). Trebuie evitată cearta și încercate discuțiile raționale, restricția fizică. De exemplu: dacă o persoană cu demență nu își recunoaște imaginea în oglindă și reacționează agresiv, mulți îngrijitori întorc oglinda cu fața la perete.

3. Agresivitatea verbală: Un exemplu: Spayd și Smyer, în 1988, au raportat cazul unui bătrân confuz al cărui comportament agresiv verbal însoțit de vulgarități stârnea râsul colegilor. Tratamentul comportamental în acest caz a constat în instruirea personalului și pacienților să ignore spusele nepotrivite, totodată acordându-i mai multă atenție atunci când făcea afirmații plăcute. Alt exemplu raportat de Smith în 1988 se referă la un pacient cu BA, bărbat și soția acestuia, ce ajungeau frecvent la ceartă atunci când aceasta încerca să-i răspundă la întrebările repetitive prin explicații precise dar complicate. În cadrul tratamentului, soția a fost instruită să dea răspunsuri simple și corecte, folosind „cartele cu indicii” ce conțineau răspunsuri într-o singură propoziție la cele mai frecvente întrebări. De fiecare dată când pacientul punea întrebarea, soția nu oferea nici un răspuns, cu excepția înmânării „cartelei cu indicii” corespunzătoare.

4. Depresia: Depresia și apatia pot fi ameliorate oferind activități constructive. Oricine poate utiliza și încuraja activitățile care îi fac plăcere pacientului, acelea de care persoana se bucura în trecut. Aceste

intervenții pot fi folositoare ca un adjuvant la farmacoterapie, sau atunci când medicamentele sunt contraindicate. Ter și Gallagher, în 1992, au prezentat tratamentul unor pacienți cu tulburare ușoară folosind o terapie cu abordare cognitivă. Aceasta a fost bazată pe ideea că depresia rezultă din distorsionarea negativă în percepția pacientului a propriei persoane și a viitorului. Scopul terapiei cognitive este acela de a învăța pacientul să recunoască distorsiunile și să conceapă imagini ale vieții sale mai potrivite și mai adaptate. Evaluarea unei intervenții de îngrijire psihoeducațională comunitară a fost concepută pentru a instrui îngrijitorii de la domiciliu cum să facă față problemelor comportamentale ale persoanelor cu BA folosind modelul „Coborârii progresive a pragului de stress” și comparația cu informațiile uzuale și referințele pentru rezolvarea cazurilor, servicii comunitare și grupuri de ajutor. Rezultatul a fost reducerea depresiei la îngrijitorii ce au urmat antrenamentul (Buckwalter KC și colab., 1999)

5. Izolarea socială: Izolarea socială contribuie la depresie și la lipsa de motivație pentru menținerea igienei personale. Castensen și Erikson, în 1986, au raportat că răcoritoarele în zona socială a stabilimentului au crescut interacțiunile. În elaborarea intervențiilor ce urmăreau învățarea pacienților cum să comunice, terapeuții trebuie să observe semnele asociate izolării sociale, cum ar fi depresia, anxietatea socială și starea mentală.

6. Comportamentul sexual nepotrivit: Există unele strategii recomandate: dacă un pacient este dezbrăcat îi putem oferi calm un halat și îl putem chiar ajuta să se îmbrace. Dacă un pacient este descoperit masturbându-se, nu trebuie să afișăm un aer supărat sau deranjat și trebuie să evităm confruntările, acestea putând precipita o reacție catastrofală. Pacientul trebuie condus cu blândețe într-un loc intim, izolat. Atenția pacientului trebuie distrasă oferindu-i altceva de

făcut. Incidentele ulterioare trebuie prevenite prin implicarea în diferite activități.

7. Intervenții psihologice: Acestea, incluzând psihoterapia (individuală, de grup și în familie) pot fi utile, mai ales în primele stadii ale demenței.

8. Alte intervenții: Terapiile prin recreere, muzică, animale, artă, dans, lumină strălucitoare sunt intervenții despre care s-a dovedit că reduc anxietatea și agitația la alte grupuri de bolnavi și sunt uneori folosite pentru pacienții cu demență.

9. Combinații de intervenții: Activitățile fizice și tratamentul anti-depresiv s-au bucurat fiecare de un interes semnificativ în tratamentul BA, mai ales pentru problemele comportamentale asociate cu această formă de demență. Această combinație folosită timp de 20 de zile a produs o creștere semnificativă a nivelului de ARNm BDNF cu lanț complet în girusul dintel, ariile celulare CA1, CA3, CA4 la soarece, peste nivelurile obținute prin fiecare intervenție folosită individual (Russo-Neustadt și colab. 1999).

D. Intervenții ambientale

Pacienții cu demență dezvoltă frecvent simptome precum agitație, comportament agresiv, iluzii și tulburări de somn. Adesea sunt prescrise tranchilizante majore pentru ameliorarea tulburărilor comportamentale. Efectele adverse ale tranchilizantelor majore constau în sedare excesivă, rigiditate, tremor, constipație și căderi. Chiar medicamentele noi, precum risperidona, olanzapina sau quetiapina – numite de obicei neuroleptice atipice – pot prezenta efecte adverse, deși mai puțin frecvente. Este bine știut că medicamentele au un rol indiscutabil în tratamentul problemelor comportamentale dar decizia trebuie luată cu atenție și avute în vedere următoarele puncte: (1). Fiecare îngrijitor trebuie să ofere persoanei cu demență loc suficient pentru plimbat. (2). Muzica lentă în surdină și iluminarea corespunzătoare pot fi utile.

(3). Semnele ajutoare pentru o mai bună orientare în mediul ambiant pot reduce neliniștea și disconfortul. Este evident că în anumite stadii ale demenței este nevoie de medicamente dar este important de reținut că procesul patologic evoluează și orice tratament trebuie monitorizat și ajustat în consecință.

Pacienții cu demență pot deveni temători, anxioși și neliniștiți deoarece nu văd și nu aud bine ce se întâmplă în mediul înconjurător. Astfel, pacienții trebuie examinați frecvent, evaluând funcția vizuală și auditivă. Deși nu sunt disponibile date definitive, următoarele tipuri de medii ambiante pot fi luate în considerare pentru pacienții cu demență: (1). Unități de îngrijire speciale cu facilități pentru îngrijire pe termen lung. (2). Stabilimente asemănătoare locuințelor pentru grupuri mici de pacienți, în opoziție cu instituțiile de îngrijire tradiționale. (3). Internări planificate, de scurtă durată, pentru 1-3 săptămâni, cu sau fără alternare cu îngrijirea ambulatorie. (4). Punerea la dispoziție de spații exterioare, remodelarea coridoarelor pentru a simula amplasamentul natural sau din locuințe, modificări ambientale. Mediul ideal pentru un pacient cu demență este unul nestresant, constant și familiar.

E. Intervenții pentru îngrijitori

Toate programele menționate mai sus pot fi organizate atât pentru îngrijitori cât și pentru pacienți. Din 1987, Programul de cercetare pentru îngrijitori, al Centrului pentru boala Alzheimer de la Universitatea din New York a evaluat beneficiile unui program de tratament structurat, multilateral pentru soții îngrijitori ai pacienților cu boală Alzheimer. Această strategie de intervenție s-a bazat pe experiența clinică a consilierilor ce au lucrat cu familiile pacienților cu BA atât individual cât și în grupuri de ajutor timp de mai mulți ani. Tema unificatoare a intervenției este aceea că îmbunătățirea susținerii și abilităților sociale crește capacitatea îngrijitorului de a face

față dificultăților îngrijirii. Intervenția ține cont de diversitatea și variabilitatea problemelor îngrijitorilor, și nu este limitată în timp.

Personalul centrului medical Mittelman au raportat că programul lor pentru îngrijitori a fost format din trei componente: a. ședințe de consultanță individuale și pentru familii, adaptate situației fiecărui îngrijitor; b. participarea în grupuri de suport săptămânale; și c. disponibilitatea continuă de consiliere pentru îngrijitori și familii pentru a-i ajuta să treacă peste crize și peste natura variabilă a simptomelor pacienților de-a lungul evoluției bolii. O componentă importantă a intervenției este implicarea altor membri ai familiei, în afară de soț.³⁷

Următoarele intervenții pot fi benefice pentru îngrijitorii persoanelor cu demență și pot amâna plasare în instituții de îngrijire pe termen lung: (1). Instruire complexă psihoeducațională a îngrijitorului, (2). Grupuri de ajutor.

Există multe studii referitoare la abordarea psihologică a îngrijitorilor pentru depășirea stresului. Câteva sfaturi pentru combaterea stresului sunt: (1). Ai grijă de tine. Starea ta de bine este extrem de importantă. Nu îți neglija sănătatea sau sentimentele. (2). Încearcă să nu fi prea critic sau supărat. A fi critic sau supărat creează aproape întotdeauna sentimente de nemulțumire, creșterea nivelului de stres, neavând nici un rezultat constructiv. Încearcă să te concentrezi pe lucrurile pozitive. Oferă persoanei pe care o îngrijești mai bine laude pentru succese, decât critici pentru eșecuri. (3). Menține-ți așteptările în limite realiste. Încearcă să ai o abordare rațională despre cât poate face persoana îngrijită pentru ea însăși. Nu prelua sarcini pe care aceasta le poate efectua deoarece va cauza resentimente din partea ei și supra-solicitare pentru tine. Persoana poate fi capabilă să execute o sarcină atunci când este fragmentată pe secțiuni. (4). Fă-ți timp pentru tine. Nu încerca să stai cu persoana îngrijită tot timpul, observând-o.

Oferă-ți timp pentru tine, chiar dacă stai în camera alăturată. Permite-ți timp în care să nu faci nimic, să stai și să te relaxezi sau să citești o carte, nu să te agiți și să faci treabă. (5). Apelează la ajutor pentru îngrijire. Din când în când trebuie să iei o pauză, chiar dacă numai pentru câteva ore. Poți apela pentru ajutor la familie, prieteni și vecini sau serviciile sociale și organizațiile de voluntari. Dacă oamenii se oferă să te ajute, acceptă. (6). Discută cu alți oameni. Îngrijirea unei persoane cu demență poate fi o experiență ce duce la singurătate. Este important să-ți faci timp să vorbești cu alți oameni. Unii oameni găsesc utile discuțiile cu alți îngrijitori în cadrul grupurilor de ajutor. (7). Coboară-te la nivelul pacientului. Fii alături de el, oferă-i ajutor. Strigă persoana pe nume, realizează contact vizual, folosește cuvinte puține, oferă-i alegeri concrete, spune o dată și numără până la 10, folosește încurajările – „da, bine”, zâmbeste cu fața și cu ochii, stai relaxat, susține și stabilizează deplasarea.

Fiecare îngrijitor din grupul de ajutor beneficiază de toate intervențiile și i se oferă ajutor pe timp nelimitat. Un manual de consultanță recent finalizat descrie intervenția în detaliu³⁸. După cum știm, există Manualul european de îngrijire ce a fost tradus în mai multe limbi, în diferite țări și este de foarte mare ajutor pentru îngrijitorii din Europa.

Un studiu recent ce a comparat trei modalități diferite de reducere a stresului a arătat că îngrijitorii ce au beneficiat de ședințe de psihoterapie au prezentat o reducere semnificativă a nivelului de stres comparativ cu ce simțeau înainte de studiu. S-au înregistrat de asemenea efecte și asupra persoanei cu demență – s-a descoperit o diminuare a comportamentelor de genul agresivității și rătăciturii sau mersului fără rost. S-a observat o modificare neimportantă a nivelului de stres. Al treilea grup nu a manifestat nici un beneficiu din simpla furnizare de informații.

Evaluarea dificultăților de îngrijire

S-a descoperit că îngrijitorii, atât femei cât și bărbați, sunt afectați. În unele studii transversale, îngrijitorii femei sunt mai predispuși decât bărbații la a prezenta simptome depressive sau a fi afectați și a suferi datorită evenimentelor vieții³⁹. Descoperiri ale cercetărilor recente sugerează că experiențele îngrijitorilor pe mai multe planuri pot în același timp să-i detașeze și să le îmbunătățească sănătatea mentală și fizică⁴⁰.

Relațiile între îngrijitorii primari și secundari pot fi de asemenea examinate și constitui ținta educației⁴¹.

Intervențiile pentru îngrijitori trebuie continuate chiar și după moartea pacientului cu demență. Unele studii sugerează că depresia îngrijitorului persistă până la doi ani după dispariția pacientului⁴². Cei ce oferă ajutor trebuie să conștientizeze că tulburările de memorie și comportament par să fie cele mai deranjante aspecte ale bolii pentru majoritatea îngrijitorilor. Din nou educația poate ajuta îngrijitorii în elaborarea de strategii pentru a înțelege și înfrunța problemele de memorie și comportament. Perioade departe de pacient prin programe de îngrijire de zi, perioade de răgaz periodice sau ajutor la domiciliu, pot de asemenea ușura povara problemelor comportamentale ale pacientului⁴³.

Terapiile alternative și demența

În ultimii ani s-a manifestat un interes crescând pentru medicina alternativă. Termenul de medicină alternativă se referă la o gamă largă de terapii. Acestea au în comun încercarea de a trata persoana ca întreg, inclusiv aspectele psihologice și emoționale, nu simptomele fizice sau diagnosticul. Terapiile alternative nu se adresează cauzei bolii și nu îi întârzie progresia, dar există beneficii potențiale pentru persoanele cu demență și îngrijitorii acestora. Aromaterapia și masajul,

de exemplu, au mulți susținători în domeniul îngrijirii demenței. Pentru pacienții cu demență aceste tehnici pot oferi liniștire prin atingere și îngrijire personalizată și pot ajuta la scăderea agitației, anxietății și tulburărilor de somn. Pentru îngrijitori, astfel de tratamente oferă modalități de combatere a stresului și de relaxare. Reflexoterapia, terapia nutrițională, herbalismul, masajul, homeopatia, acupunctura, aromaterapia au fost folosite pentru a ajuta persoanele cu demență și îngrijitorii acestora.

În final, îngrijitorii profesioniști și cei din familie ai indivizilor cu demență, în special cei care au experiență în luarea deciziilor pentru pacienți în stadii terminale, susțin puternic îngrijirile paliative pentru demența în stadiile finale. 819 de membri medici, 1000 de membri ce nu sunt medici ai Societății Gerontologice Americane și 500 de familii ale pacienților cu demență aleg doar îngrijirile paliative (Lunchins DJ și Hanrahan, 1993).

Guvernele, comunitățile locale, pacienții cu demență și îngrijitorii acestora, toți pot juca un rol în creșterea calității vieții în demență. De exemplu, guvernele pot fi convinse să ofere un nivel de susținere financiară corespunzător pentru persoanele cu demență și îngrijitorii acestora. Asistenții sociali comunitari pot dobândi noi aptitudini în cadrul programelor de instruire pentru demență. O persoană nou diagnosticată cu demență și familia acesteia pot beneficia de pe urma unei broșuri informative. Asociațiile Alzheimer acționează la fiecare dintre aceste niveluri, crescând gradul de conștientizare a demenței și a ajutorului disponibil.

O persoană cu demență continuă să fie o persoană cu valoare și demnitate, fapt ce nu trebuie niciodată pierdut din vedere.

Bibliografie

- Eriksson PS et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat.Med* 1998;4: 1313-1317
- Gould E. et al Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. *J Neurosci.* 1997; 17:2492-2498.
- Gould E et al. Neurogenesis in adulthood: a possible role in learning. *Trends Cognit.* 1999; 3:186-192.
- Recanzone GH., et al Plasticity in the frequency representation of primaty auditory cortex. *J. Neurosci* 1993; 13: 87-103.
- Wykes Til, Reeder C, Corner J, Williams C and Everitt B. The effects of Neurocognitive Remediation on Executive Processing in Patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1999; 25: 291-307.
- Woodrow P., Interventions for confusion and dementia. 2: Reality orientation. *Br J Nurs* 1998; 7:1018-20.
- Kounti F, Tsolaki M., Kioseoglou G., A. Efklides. Interventions for patients with Mild Cognitive Impairment. *Encephalos* (in press)
- Keady J and Nolan M., IMMEL: Assessing Coping Responses in the early stages of Dementia. *Br J. Nursing* 1995; 4:309-314.
- Harre R. The discursive production of selves. *Theory and Psychology*, 1991; 1:51-63
- Sabat SR. and Collins M. Intact social, cognitive ability and selfhood: A case study of Alzheimer's Disease. *American Journal of Alzheimer's Disease*, 1999; 14:11-19.
- Bacch D, Bach M., Bohmer F et al. Reactivating occupational therapy: a method to improve cognitive performance in geriatric patients. *Age Ageing* 1995; 24:222-226.
- Roland Y, Rival L, Pillard E, Lalont C, Rivere D, Albarede J, Vellau D. Feasibility of regular physical exercise for patients with moderate to severe Alzheimer's Disease. *J Nutr Health Aging* 2000; 4:109-113.
- Holmberg SK. Evaluation of a clinical intervention for wanderers on a geriatric nursing unit. *Arch Psych Nursing* 1997; 11:21-28. showed that
- Mouzakidis C, Tsolaki M, Theodorakis J., Efraimidou E., Kampitsis C. Dealing with cognitive and functional impairments through special structured exercise programs in patients with Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Disease and Related Disorders* Edited by K. Iqbal, DF Swaab, Winblad B, Wisniewski HM, John Wiley & Sons Ltd, 1999; 781-5.
- Bleathman BA, Morton IBA. Validation therapy: extracts from 20 groups with dementia sufferers. *J Advanced Nursing* 1992; 17:658-666
- Bleathman BA, Morton IBA. Validation therapy: a review of its contribution to dementia care. *Br J Nursing* 1996; 5:866-868
- Feil N. Validation therapy with late-onset dementia populations. In Jones GMM, Miesen B, eds. *Care-giving in Dementia*. Routledge, London, 1992.
- Feil N. Group therapy in a home for the aged. *Gerontol* 1967; 7:192-5.
- Camp CJ, Orsulic-jeras S., Scneider NM, Montesosri-based Activities for persons with dementia: Applications in Adult Day Care and Long-Term Care Settings. *World Alzheimer Congress 2000, Creative Care*, G9.
- Robinson A., Chenoweth L., Sutton M., Yatzak J. Williams SM. Improving Nutrition and Enhancing the mealtime experience in a variety of care settings. *World Alzheimer Congress 2000, Creative Care*, F7.
- Gerdner L. Effects of individualized versus classical relaxation music on the frequency of agitation in elderly persons with Alzheimer's Disease and related disorders. *Int Psychogeriatr* 2000; 12:49-65.
- Ragneskog H, Brane G, Karlsson I et al. Influence of dinner music on food intake and symptoms common in dementia. *Scand J Caring Sci* 1996; 10:11-17.
- Thomas (132)
- Brawley EC, Carman JP. Creating therapeutic gardens for individuals with Alzheimer's Disease. *World Alzheimer Congress 2000, Creative Care*, F18.
- Ott BR, Lapane KL and Gambassi G for the SAGE Study Group. *Neurology* 2000; 54:427-432
- Koger SM, Hrotoms M. Music Therapy for dementia symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000 ;3:CD001121
- Gerdner L. An individualized music intervention for agitation. *J Am, Psych Nurs Association* 1997; 3: 177-184.
- Goddaer J, Abraham IL., Effects of relaxing music on agitation during meals among nursing home residents with severe cognitive impairment. *Arch Psych Nursing* 1994; 8:150-158.
- Denny A. Quiet music: An intervention for mealtime agitation? *J Gerontol Nursing* 1997; 23:16-23.
- Toseland RW, Diehl M., Freeman K, Manzanares T, Naleppa M et al. The impact of validation group therapy on nursing home residents with dementia. *Journal of Applied Gerontology* 1997; 16:31-50.
- Holtkamp CC., Kragt K., van Dongen MC, van Rossum E., and Salentijn C. Effecten van snoezelen op het gedrag van demente ouderen (Effect of snoezelen on the behaviour of demented elderly). *Tijdschrift Voor Gerontologie En Geriatrie*, 1997; 28:124-128
- Spaul D., and Leach C. An evaluation of the effects of sensory stimulation with people who have dementia. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 1998; 26:77-86.
- Lawton MP. Environmental approaches to research and treatment of Alzheimer's disease. In E. Light and B. Lebowitz (Eds) *Alzheimer's Disease, treatment and family stress* Rockville, MD: National Institute of Mental Health 1989; 340-362
- Burgio LD, Scilley K., Hardin JM, Hsu C., and Yansey J. Environmental "white noise". An intervention for verbally agitated nursing home residents. *Journal of Gerontology : Psychological Sciences*, 1996; 51B:P364-P373.
- Stevens AB, Burgio LD, Baily E, Burgio KL, Paul P et al. Teaching and maintaining behavior management skills with nursing assistants in a nursing home. *The Gerontologist*, 1998; 38:379-384.
- Coon DW, Schulz R, Ory MG, and REACH study group. Innovative interventions approaches with Alzheimer's caregivers. In D. Biegel and A. Blum (Eds.) *Innovatins in practice service and delivery across the lifespan* New York: Oxford University Press. 1999; 295-325.
- Mittelman MS. Effect of Support and Counseling on Caregivers of patients with Alzheimer's Disease. *Int Psychogeriatrics* 2000;12: Suppl. ; 341-346
- Mittelman MS, Bergman H., Shulman E., Steinberg G., and Epstein, C. *Guiding the Alzheimer's Caregiver: A handbook for counselors*. New York: New York University Medical School, 2000.
- Lutzky SM, Knight BG Explaining Gender Differences in Caregiver Distress: The Roles of Emotional Attentiveness and Coping Styles. *Psychology and Aging* 1994; 9: 513-519
- Stephens MAP., Franks MM., Townsend AL. Stress and Rewards in Women Multiple Roles: The case of Women in the Middle. *Psychology and Aging*. 1994;9:5-52
- Bourgeois M., Beach S., Sculz R., Burgio LD. When primary and Secondary Caregivers Disagree: Predictors and Psychosocial Consequencies. *Psychology and Aging* 1996; 11:527- 537.
- Bodnar JC. Kiecolt-Glaser JK. Caregiver Depression After Bereavement: Chronic Stress isn't Over when it's Over. *Psychology and Aging* 1994; 9:372-380.
- Majerovitz SD. Role of Family Adaptability in the Psychological Adjustment of Spouse Caregivers to Patients with Dementia. *Psychology and Aging* 1995; 10:447-457

Aspecte RMN în boala Wilson

George Iana^{1#}, Adina Ioana Chiriță¹, Silviu Mănescu²

¹Departamentul de Radiologie și Imagistică, Spitalul Universitar de Urgență, București, România

²Departamentul de Neurologie, Spitalul Universitar de Urgență, București, România.

Rezumat

Boala Wilson (BW) este o maladie genetică neurodegenerativă caracterizată printr-un metabolism anormal al cuprului ce implică ficatul și sistemul nervos central. Există forme familiale. Se caracterizează prin: 1) deficitul unei proteine plasmatice implicată în metabolismul cuprului, ceruloplasmă, 2) excreție biliară deficitară de cupru și 3) depunerea excesivă a cuprului în ficat și creier. O caracteristică RMN frecvent raportată a creierului afectat de BW este absența semnalului intens în T2 în putamenul lateral și talamus. Pot fi afectați și alți centri nervoși subcorticali. Noi am prezentat cazul unei femei în vârstă de 27 de ani cunoscută cu degenerescență hepatolenticulară de 7 ani. Imaginile RMN au arătat leziuni simetrice la nivelul nucleilor centrali asociați cu leziuni asimetrice în substanța albă subcorticală. Particularitatea RMN a acestui caz este această varietate ce asociază leziuni simetrice tipice în nucleii centrali, hiperintense în T2 și leziuni asimetrice necaracteristice în substanța albă subcorticală.

Cuvinte cheie: Boala Wilson, maladie neurodegenerativă a substanței cenușii, rezonanță magnetică nucleară

Introducere

O gamă largă de afecțiuni metabolice genetice neurodegenerative pot interesa substanța cenușie (SC), primar sau exclusiv. În Tabelul 1 sunt prezentate maladiile neurodegenerative ce interesează nucleii cenușii centrali (NCC).

Afecțiunile metabolice ale SC pot fi împărțite în boli cu afectare corticală și cu afectare a nucleilor cenușii centrali.

Maladiile ce afectează nucleii cenușii centrali includ boala Wilson, boala Leigh, boala Huntington juvenilă și boala Hallervorden-Spatz.

Există afecțiuni ce implică primar SC corticală, incluzând lipofuscinoza ceroidă neuronală (boala Batten), mucopolisacaharidoză și gangliosidoza. Bolile genetice metabolice

neurodegenerative ce afectează atât substanța cenușie cât și substanța albă (SA) menționate în literatura de specialitate sunt: afecțiunile mitocondriale (MELAS, MERRF), acidemiile și aciduriile organice, gangliosidoza, leucodistrofia cu celule globoide (boala Krabe) și aproape orice leucodistrofie în stadiu tardiv sau avansat. Boala Wilson nu este menționată în această categorie de afecțiuni.

Boala Wilson (BW) este cunoscută în literatura medicală ca degenerescență hepatolenticulară. Este o afecțiune metabolică cu transmitere autozomal recesivă. Gena implicată în această genopatie a fost identificată pe cromozomul 13. Boala este caracterizată prin:

- disfuncția ceruloplasminei (proteina serică transportoare pentru cupru);

- excreție biliară deficitară de cupru;

- depunere excesivă de cupru în ficat și creier.

Anomaliile anatomopatologice sunt ciroza la nivelul ficatului și leziunile degenerative la nivelul ganglionilor bazali: degenerescență spongiformă, cavitație, pierdere neuronală cu proliferare astrocitară.

Debutul simptomatologiei din boala Wilson are loc de obicei între 8 și 16 ani. Manifestările clinice raportate sunt semnele extrapiramidale și cerebeloase, demența și psihozele, inelul Kayser-Fleischer (colorația cafenie a limbii sclero-cornean), afectarea hepatică progresivă.

Caracteristicile imagistice la tomografia computerizată (CT) sunt leziuni hipodense în putamen bilateral asociate cu atrofie nespecifică ușoară.

Leziunile RMN caracteristice pentru Boala Wilson sunt:

- hiperintensitate în T2, simetric în putamenul lateral și talamus (sunt posibile și afectări asimetrice sau unilaterale);

- pot fi de asemenea afectați corpul caudat, nucleul roșu, substanța neagră;

- insuficiența hepatică poate determina hipersemnal în T1 în palidum și mezencefalul dorsal.

Uneori se remarcă afectare a substanței albe subcorticale și periventriculare, dar acest aspect este un fenomen atipic.

Prezentare de caz

Vom prezenta cazul unei femei în vârstă de 28 de ani, cu un istoric de 7 ani de degenerescență hepatolenticulară. Fără antecedente heredo-colaterale semnificative.

Debutul clinic s-a produs la vârsta de 21 de ani, manifestându-se prin tremor și mișcări involuntare ale mâinii drepte. Aceste tulburări s-au

extins și la nivelul membrelor inferioare. Bolnava a prezentat trei crize convulsive generalizate, instabilitate posturală și simptome digestive. În acea perioadă a fost spitalizată de mai multe ori.

Inelul Kayser-Fleischer asociat cu valori mari ale cupremiei a fost observat la un an după debutul simptomatologiei. A fost stabilit tratamentul de degenerescență hepatolenticulară și a fost început tratamentul cu D-penicilamină, cu răspuns favorabil. Pacienta a prezentat o tentativă de suicid la 7 ani de la debut. În urmă cu un an, bolnava a întrerupt tratamentul.

Acum pacienta s-a prezentat la spital pentru acuze digestive și depresie moderată. Examenul psihologic a evidențiat episoade hipomaniacale, disfonie, instabilitate emoțională exagerată și degradare intelectuală. Examenul obiectiv a relevat hepatomegalie moderată, tremor complex și diskinezii ale membrelor inferioare agravate de emoții, ataxie, hipertonie extrapi-

ramidală, probă Noica pozitivă bilateral, mișcări involuntare și prezența inelului Kayser-Fleischer.

Analize de laborator: cupremie 50,5 μg/dl ceruloplasmă 3,6 mg/dl, cupurie 134,4 μg/24h. Valori normale pentru hemoglobină, hematocrit, leucocite, glicemie, acid uric, electroforeza proteinelor serice, transaminaze, colesterol și bilirubină, fosfataza alcalină 60 UI/l.

Examenul ecografic a arătat hepatomegalie moderată cu ecostructură difuz neomogenă. Pentru examenul RMN s-a utilizat un sistem de 1T. Am descoperit hipersemnal moderat în secvențele T2 și FLAIR în talamus (Figura 1a,e; Figura 3b), nucleii roșii și substanța neagră (Figura 1a) și pedunculii cerebeloși superiori (Figura 1c,d; Figura 2b). Hipersemnal în T2 și FLAIR la nivelul capsulei externe (Figura 1). Globii palizi prezintă hiposemnal important în T1 și T2 ce sugerează semnul „ochi de tigru” (Figura 1b,e; Figura 2c; Figura b). Lobul caudat cu morfologie normală

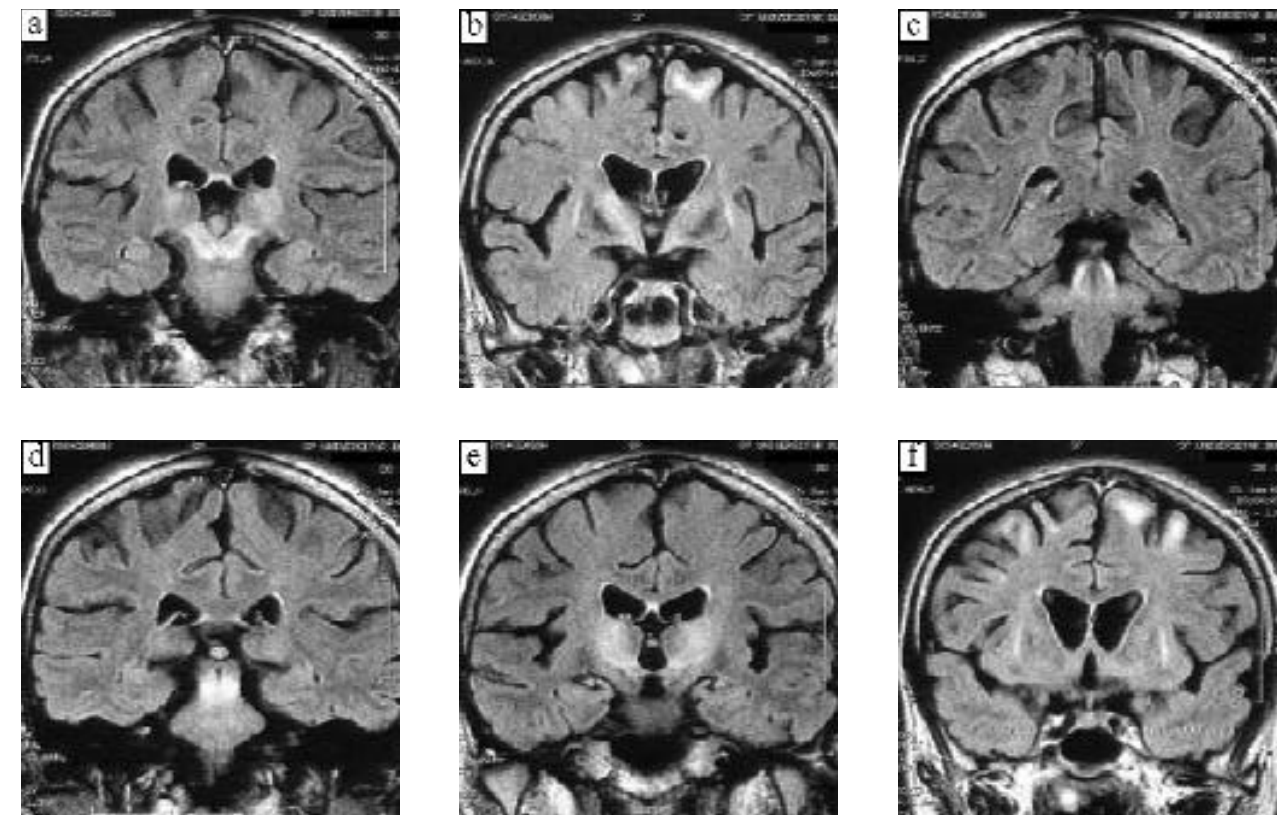


Figura 1. Secțiuni FLAIR coronale în creierul unui pacient cu boala Wilson.

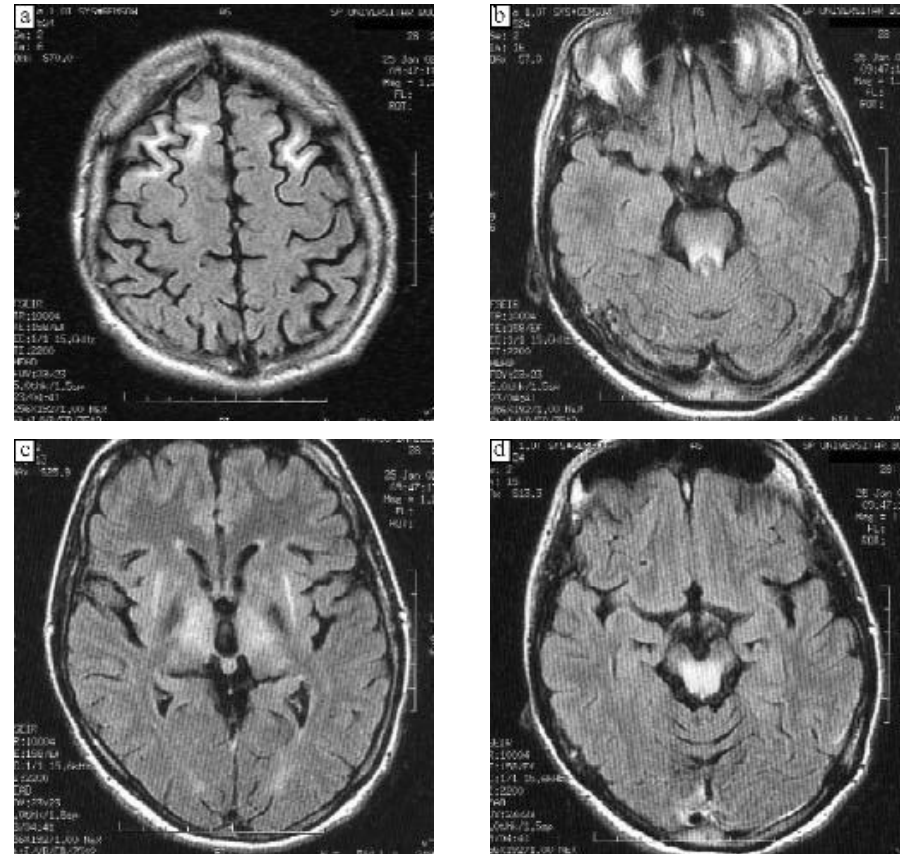


Figura 2. Secțiuni T2 coronale în creierul unui pacient cu boală Wilson.

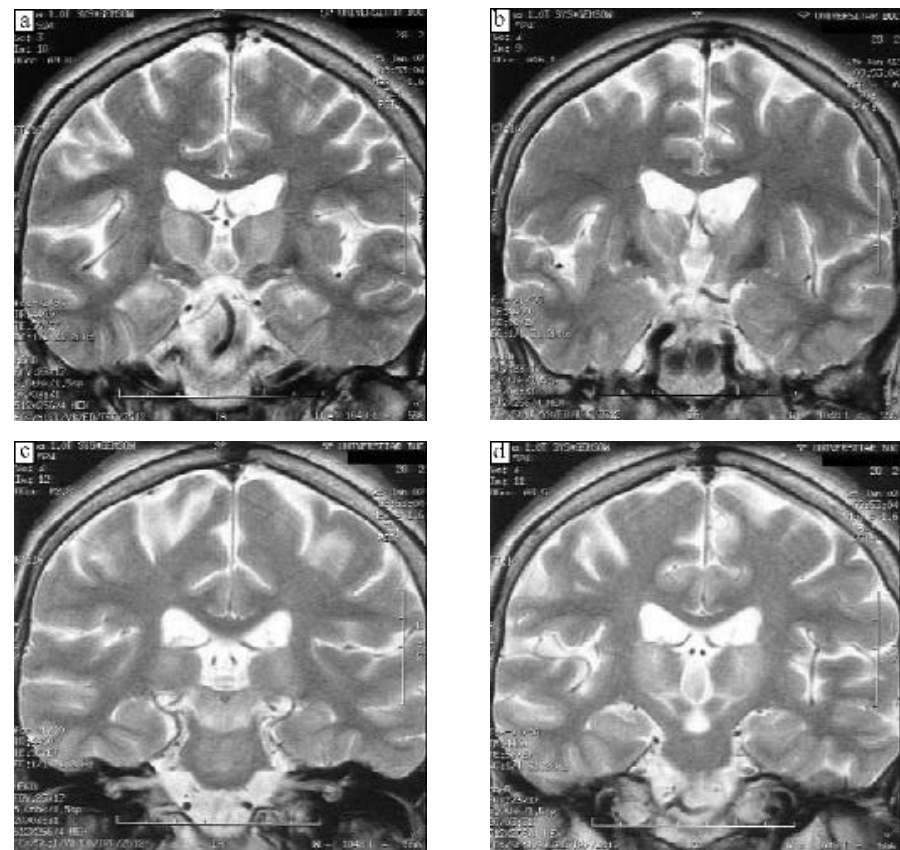


Figura 3. Secțiuni FLAIR transversale în creierul unui pacient cu boală Wilson.

nu prezintă modificări semnificative ale intensității semnalului RM. Am descoperit de asemenea hipersemnal asimetric în secvențele T2 și FLAIR la nivelul substanței albe subcorticale frontale (Figura 1b,f; Figura 2a).

A fost stabilit diagnosticul de degenerescență hepatolenticulară și s-a administrat tratament cu D-penicilamină, cu evoluție pozitivă (reducerea diskineziei și tremorului intențional).

Discuții

Clinic, pacienta noastră prezenta simptome ce se încadrau în tabloul clasic al bolii Wilson: semne extrapiramidale și cerebeloase, demență și psihoză, inel Kayser-Fleischer, afectare hepatică progresivă.

Acest caz este particular prin debutul tardiv și absența istoricului familial. Întrebarea care se pune este: această boală neurodegenerativă este moștenită sau dobândită?

Elementele anamnestice și cele clinice exclud o afecțiune toxică dobândită și sugerează diagnosticul unei afecțiuni moștenite. Între cauzele neurodegenerative dobândite, bolile care intră în discuție sunt: boala Wilson, boala Leigh, boala Huntington juvenilă și boala Hallervorden-Spatz (Tabelul 2).

Datele clinice și biologice sugerează boala Wilson, dar nu pot exclude boala Hallervorden-Spatz sau boala Leigh. Absența mișcărilor coreiforme exclude boala Huntington.

În ceea ce privește examenul RMN, aspectele patologice interesează atât ganglionii bazali bilateral simetric cât și substanța albă subcorticală asimetric. Asocierea hipersemnal T2 simetric în putamen cu hiposemnal important T1 și T2 în globul palid bilateral este mai caracteristică pentru sindromul Hallervorden-Spatz. De asemenea, hipersemnalul asimetric al SA subcorticale este rar în boala Wilson, dar nu o exclude.

Tabelul 1. Afecțiuni neurodegenerative ce interesează nucleii cenușii centrali..

Afecțiuni neurodegenerative cu interesarea NCC
Moștenite: - care interesează NCC: Encefalopatia metabolică (boala Wilson) Boala Hallervorden-Spatz Boala Leigh (encefalomielopatia necrotizantă subacută) - care interesează NCC și SA subcorticală: Mucopolizaharidoza (boala Canavan) Bolile mitocondriale (MELAS, MERRF) Gangliozidoza Leucodistrofia (boala Krabe) - care interesează NCC și SC corticală: Boala Huntington Aminoacidopatiile
Dobândite: - vasculare - toxice metabolice: CO, H ₂ S, metanol, etc. - atrofie multisistemică - neoplasme (gliom multicentric, limfom)

Totodată, aspectul RMN asociat cu observațiile clinice au exclus cauze dobândite ca: toxice metabolice, vasculare sau tumorale.

Concluzii

Considerăm ca acest caz este interesant datorită diferențelor între aspectele clinice și biologice specifice corelate cu răspunsul bun la tratamentul specific și aspectul RMN, sugestiv pentru o boală neurodegenerativă, dar nu specific pentru una dintre ele, și atipic pentru boala Wilson.

Bibliografie

- Osborn A., *Diagnostic Neuroradiology*, second edition, Mosby – New York, 1995; 529-535
- Grossman R., Yousem D., *Neuroradiology*, Mosby – New York 1998; 242-245

Tabelul 2. Caracteristicile unor genopatii cu interesarea NCC.

Boala Wilson (degenerescență hepatolenticulară)	Boala Hallervorden-Spatz	Boala Huntington	Boala Leigh (encefalomielopatie necrotizantă subacută)
transmitere familială autozomal recesivă	transmitere familială autozomal recesivă	transmitere familială autozomal dominantă	transmitere familială autozomal recesivă
- deficit de ceruloplasmină - excreție biliară deficitară de cupru - depunere excesivă de cupru (ficat, creier)	- vacuolizare, depuneri de fier în globus pallidus, substanța neagră	mutație pe brațul scurt al cromozomului 4	encefalopatie mitocondrială (deficiența mai multor enzime)
- atrofie cerebeloasă - semnal anormal în NCC (caudat, putamen)	- atrofia globus pallidus - semnal palido-nigral redus în T2 - zone hiperdense situate bilateral anteromedial cu semnal redus în globus pallidus; pot da semnul „ochi de tigru”	- atrofie caudată - caudat: hipo/hiper T2 - hipersemnal T2 în putamen bilateral - balonizarea coarnelor frontale ale ventriculilor laterali, atrofie corticală (frontală)	- NCC (globus pallidus, putamen, caudat) - talamus - SC perapeducatală - pedunculii cerebrali hipersemnal simetric în T2 SA afectată mai puțin sever SC corticală afectată uneori
- debut 8-16 ani - semne extrapiramidale și cerebeloase - demență și psihoze - inel Kayser-Fleischer - afectare hepatică progresivă	- semne piramidale, extrapiramidale: rigiditate, mișcări coreoatetozice - demență la adulți tineri	- tulburări coreiforme - anomalii mentale - tulburări comportamentale - vârsta tipică de debut: 40-50 ani	- crize hipotonice - ataxie - oftalmoplegie

Utilizarea resurselor în demență: RUD Lite^c

Anders Wimo¹, MD, PhD, Bengt Winblad², MD, PhD

¹Profesor asociat, Departamentul Neurotec, Secția de Epidemiologie Geriatrică, Institutul Karolinska, Stockholm, Suedia.

²Profesor, Departamentul Neurotec, Centrul de Cercetare asupra Îmbatrânirii, Institutul Karolinska, Stockholm, Suedia.

Rezumat

Instrumentul de utilizare a resurselor în demență (RUD) s-a instituit în mod special pentru a fi utilizate în trialurile clinice, pentru a evidenția folosirea resurselor la pacienții demenți, care într-o etapă ulterioară pot reflecta costurile. RUD a fost folosit în câteva studii și s-a dovedit a fi un instrument important și cuprinzător. Totuși, în trialurile mari, cu diferite feluri de scale, RUD poate fi prea extins raportat la obiectivele practice. Astfel, a apărut RUD Lite^c. El acoperă utilizarea resurselor corespunzând la 95% în trialurile în care a fost utilizat RUD. Fără a pierde din semnificație, RUD Lite^c poate fi privit drept o bună alternativă în trialurile în care bateria evaluărilor complete este cuprinzătoare.

Introducere

Boala Alzheimer (BA) și celelalte demențe reprezintă afecțiuni devastatoare care influențează calitatea vieții, atât pentru pacienți cât și pentru familiile lor timp de mai mulți ani, adesea decade. Aceste afecțiuni au un impact enorm asupra utilizării resurselor iar costurile asociate sunt fabuloase. În multe țări situația economică este caracterizată printr-o stare de criză și o mare nevoie de acordare a priorității în domeniile îngrijirii medicale și siguranței sociale. Modificările demografice arată de asemenea că numărul persoanelor demente va crește considerabil în următorii patru ani¹. Această realitate, care determină presiuni asupra tuturor sectoarelor sistemului de îngrijire a pacienților demenți, pune în lumină necesitatea efectuării unor studii de economie a sănătății, ca suport pentru decizii și priorități.

Într-o analiză completă din punct de vedere economic asupra sănătății sunt măsurate atât costurile cât și rezultatele. Procesul de analiză a costurilor cuprinde două faze;

în prima fază utilizarea resurselor este măsurată cantitativ și în a doua fază, costurile sunt calculate prin multiplicarea utilizării resurselor, prin calcularea costului per articol. În prezent există discuții referitoare la care rezultate sunt clinic relevante².

Orice analiză de sănătate economică trebuie să-și definească perspectiva. În majoritatea cazurilor este recomandată o perspectivă socială³. Cea mai evidentă consecință cu privire la îngrijirea demențelor este aceea că îngrijirii neoficiale trebuie să i se acorde un cost, proces ce include mai multe considerații complexe^{4,5}. Pentru măsurarea îngrijirii neoficiale au fost propuse mai multe metode, folosind instrumente diferite⁶⁻⁸.

Până acum, modelele economice au fost folosite relativ frecvent, în special pentru a surprinde efectele pe termen lung ale tratamentului demenței. Chiar dacă sunt necesare modele, întrucât efectuarea unor trialuri clinice complete pe termen lung este dificilă⁹, folosirea modelelor a fost criticată întrucât acestea nu se bazează pe date empirice². Colectarea datelor prospective de

utilizare a resurselor în studii controlate randomizate este esențială din această perspectivă. Este necesar să folosim instrumente care fac posibilă colectarea cuprinzătoare și care măsoară cantitativ folosirea resurselor în îngrijirea demenței.

Instrumentul de Utilizare a Resurselor în Demență (RUD)

Instrumentul de utilizare a resurselor în demență (RUD) a fost dezvoltat ca un mijloc cuprinzător pentru a evalua cantitativ folosirea resurselor la pacienții demenți⁸. A fost utilizat pentru studii farmaco-economice^{10,11} și s-a dovedit a fi un instrument cuprinzător în evaluarea îngrijirii demenței^{12,13}.

RUD evaluează folosirea resurselor atât oficiale cât și neoficiale (tabelul 1) ale pacienților și îngrijitorului formal, făcând posibilă calcularea costurilor dintr-o perspectivă socială. Cuprinde din două părți cu conținut similar, dar exprimarea este adaptată pentru situația de includere (partea A) sau pentru situația de urmărire (partea B). RUD se poate

desfășura ca un interviu cu îngrijitorul primar sau alte persoane care au cunoștință despre situația pacientului. În ceea ce privește timpul îngrijitorului și serviciile sociale, îngrijitorul primar este cea mai bună sursă de informații în majoritatea cazurilor, în timp ce informația despre îngrijirea în spital și nursing-ul la domiciliu poate fi obținută de la personalul din clinică etc. Dacă datele înregistrate sunt disponibile și acceptate pentru a fi folosite din motive etice (cu privire de exemplu la zilele de spitalizare) astfel de surse pot fi utilizate.

Suplimentar, listele cu medicamentele folosite sunt adăugate la RUD. Listele referitoare la folosirea medicamentelor la pacienți sunt în majoritatea cazurilor deja incluse în CRF (Formulare de Raportare a Cazului). Medicamentele folosite de îngrijitori sunt, totuși incluse în RUD.

RUD Lite^c

RUD este un instrument cuprinzător iar colectarea tuturor datelor poate fi dificilă. Aceasta poate fi o problemă în cazul trialurilor clinice randomizate în care RUD este doar unul din instrumentele folosite. Un trial clinic randomizat privind un medicament pentru tratamentul, de exemplu al bolii Alzheimer constă din câteva scale ce evaluează severitatea demenței/ stadializare, cogniție, ADL (activități zilnice personale), ADL instrumental, calitatea vieții (a pacienților și îngrijitorilor), BPSD (simptome comportamentale și psihiatrice în demență), statusul fizic și istoricul medical, povara îngrijitorului, folosirea medicamentelor, efectele secundare/adverse și utilizarea resurselor. Astfel de unelte cuprinzătoare asigură multă informație valoroasă, dar pot fi stresante pentru pacienți, îngrijitori și personal. Din această perspectivă este de mare valoare folosirea instru-

mentelor simplificate fără a pierde prea mult din validitate și acuratețe sau din relevanța clinică. Pe baza experienței din trialuri cu RUD, am dezvoltat o versiune nouă și prescurtată a instrumentului: RUD Lite^c. Pe baza rezultatelor a două trialuri clinice randomizate (TCR) prospective asupra tratamentului medicamentos în demență în care am folosit RUD^{10,11} este evident că cele două costuri majore sunt cele ale instituționalizării pe termen lung și costurile sociale ale îngrijirii neoficiale neplătite. Aceste două costuri precum și alte componente ale utilizării resurselor sunt incluse în RUD Lite^c. În comparație cu RUD-ul complet sunt excluse statutele de muncă atât ale pacienților cât și ale îngrijitorilor precum și folosirea medicamentelor (exceptând costurile studierii medicamentelor în trialuri clinice) și vizitele pacienților din ambulator. Aceste componente necesită multă muncă pentru strângerea datelor, dar ele constituie o mica porțiune din costurile totale. Pentru îngrijitori, numai evaluarea timpului îngrijitorului este păstrată în comparație cu RUD-ul complet. Cu această nouă versiune a RUD, RUD Lite^c, 95% din costuri sunt surprinse

Tabelul 2. Componente ale RUD Lite^c

Pacient
Cazare/ îngrijire pe termen lung
Îngrijire temporară
Îngrijire în spital
Vizite în ambulator
Servicii sociale
Nursing la domiciliu
Îngrijire de zi
Folosirea medicamentelor (studiul medicamentului)
Îngrijitor
Timp de îngrijire neoficial (pentru pacient)

în comparație cu RUD-ul complet. Timpul pentru îngrijirea neoficială este de 1 lună în RUD Lite^c, indiferent dacă este vorba de evaluarea de includere sau de urmărire.

Totuși, în studiile în care există o temă specifică de cercetare bazată pe cost-eficiență, trebuie doar să fie specificate costurile și unul din rezultatele specifice (excepție făcând datele de bază ale pacientului și, dacă nu au fost colectate mai devreme, datele de siguranță). Pentru astfel de studii, este recomandat RUD-ul complet.

Tabelul 1. Componentele utilizării resurselor în RUD.

Pacient	Îngrijitor
Cazare/ îngrijire pe termen lung	Timpul de îngrijire neoficial (pentru pacient)
Statutul de muncă	Statutul de muncă
Îngrijire temporară	Îngrijire temporară
Îngrijire în spital	Îngrijire în spital
Vizite în ambulator	Vizite în ambulator
Servicii sociale	Servicii sociale
Nursing la domiciliu	Nursing la domiciliu
Îngrijire de zi	Îngrijire de zi
Folosirea medicamentelor (studiul medicamentelor).	Folosirea medicamentelor (studiul medicamentelor)

Appendix 1

FOLOSIREA RESURSELOR IN DEMENȚĂ (RUD LITE^c)

1. CHESTIONARUL DE INCLUDERE

1.1 Îngrijitor

1.1.1 Descrierea îngrijitorului

1.1.2 Timpul îngrijitorului

1.2 Pacient

1.2.1 Condiții de locuit

1.2.2 Utilizarea resurselor de îngrijire în sănătate

2. CHESTIONAR DE URMĂRIRE

2.1 Îngrijitor

2.1.1 Timpul îngrijitorului

2.2 Pacient

2.2.1 Condiții de locuit

2.2.2 Utilizarea resurselor de îngrijire în sănătate.

GHID PENTRU RUD LITE^c

SECȚIUNEA 1: INCLUDERE

1.1.1. Personalul nu este acceptat ca îngrijitor neoficial (dar este, bineînțeles, acceptat să îngrijească pacientul și ca informant). Dacă primul îngrijitor pentru un anumit motiv (boală, moarte, mutare etc.) în timpul perioadei de studiu nu mai îndeplinește criteriile, un nou îngrijitor poate fi inclus în conformitate cu criteriile de includere. Datele și felul noului îngrijitor trebuie notate.

1.1.2 Timpul îngrijitorului

Prima întrebare se referă la cât de mult timp pentru îngrijire este petrecut în timpul unui episod de îngrijire tipic în timp ce întrebarea de la punctul b) se referă la numărul total de zile în care sprijinul este acordat în timpul perioadei. Exemplu: dacă fiica face 16 vizite în timpul perioadei (aici o lună) mamei sale demente și o ajută cu ADL și fiica petrece 2 ore la fiecare vizită, atunci primul răspuns este "2" și al doilea este "16". Dacă partea timpului total constă în ADL instrumental și activități de supraveghere, atunci timpul total trebuie divizat în părțile sale (ADL, IADL și supraveghere). Numărul zilelor pe lună pentru activități poate varia (de exemplu: poate fi ajutor pentru ADL de patru ori/ săptămână, supraveghere în fiecare zi dar susținerea ADL Instrumental numai o dată /săptămână. Timpul de raportare este de o lună, întrucât unele din activitățile îngrijitorului nu apar în fiecare zi sau în fiecare săptămână. O zecimală este permisă pentru jumătățile de oră (de exemplu 3,5 ore).

1.1.2.1 Întrebarea se referă la ADL-urile personale (Activități zilnice), cum ar fi mersul la toaletă, mâncat, îmbrăcat, îngrijire, plimbat și baie. Dacă două persoane ajută pacientul de exemplu într-o oră, atunci se înmulțește cu 2, rezultând un total de 2 ore.

1.1.2.2 Această întrebare se referă la ADL Instrumentale, cum ar fi cumpărăturile, prepararea alimentelor, menaj, spălat, transport, administrarea medicamentelor și gestionarea chestiunilor financiare. Aceste activități sunt adesea realizate de mai mult de o persoană. Exemplu: soția pregătește mâncare timp de trei ore pentru 2 persoane. În acest caz, împărțiți această cifră la 2, rezultând o cifră de 1,5 ore. Dacă ajutorul la cumpărături are loc o dată pe săptămână timp de 2 ore, atunci răspunsul este 2 ore la întrebarea 2a și 4 la întrebarea 2b.

1.1.2.3 Supravegherea se referă la riscul pentru evenimente periculoase, precum riscurile legate de foc, mersul pe stradă singur, mersul pe afară fără suficiente haine pe vreme friguroasă etc. Întrebări ajutoare: poate pacientul fi lăsat singur o parte din zi? Dacă da, pentru câte ore? Poate pacientul fi lăsat singur noaptea?

Responsabilități: Toate tipurile de îngrijire pentru pacient; nu doar din cauza demenței pacientului.

1.1.2.4 Plecare pe caz de boală a îngrijitorului ≤1 lună (1 lună= 30 de zile) este privită ca lucru pentru plată (opțiunea 1) în timp ce plecare pe caz de boală >1 lună = opțiunea 2)

1.1.2.5 Pensionarea timpurie: asigurarea de pensie, pensia parțială, pensia contract ca re nu este legată de boală.

Propriile probleme de sănătate: Pensionarea timpurie din cauza bolii, concediu de boală > 1 lună.

Îngrijirea subiectului: include ambele, atât dacă îngrijitorul și-a oprit munca și este plătit pentru îngrijire sau nu este plătit.

1.2.1 Condițiile de viață ale pacientului

Organizarea îngrijirii și condițiile de locuit pentru vârstnici variază între țări și următoarele "definiții" se presupune că servesc drept ghid pentru clasificarea condițiilor de locuit.

Propria casă

"Condițiile de locuit obișnuite" constau într-un apartament sau o casă sau ceva similar care nu au fost inițial desemnate pentru îngrijiri și suport social. Totuși, în propria casă, unele adaptări pentru îngrijire trebuie făcute datorită nevoilor pacientului. Dacă subiectul locuiește în aceeași casă cu fiul sau fiica sa, și casa este proprietatea acestuia din urmă, condițiile de locuit ale subiectului sunt clasificate ca "propria casă".

Forme intermediare de locuit (nespecifice demenței)

Casă de serviciu: O locuință permanentă în care rezidenții locuiesc în propriul apartament într-o locuință particulară. Apartamentul îndeplinește criteriile de calitate pentru locuitul în privat în termeni fizici. Serviciile de casă sunt disponibile de la personal când sunt necesare. În clădire sunt disponibile activități zilnice la Centru (vezi mai jos). Densitatea personalului este mai mică decât într-o casă de vârstnici.

Case pentru vârstnici: O locuință permanentă în care rezidenții locuiesc în propria cameră într-o clădire particulară, în care serviciile sunt realizate de personalul

respectiv. Echipamentele tehnico-medice nu sunt disponibile sau sunt în număr mic. Există personal de obicei și pentru noapte, chiar dacă în număr limitat.

Condiții de locuit rezidențiale specifice demenței

Locuitul în grup (case în grup, locuințe în grup, locuință în colectiv și similar): o locuință permanentă pentru 4-10 persoane demente în care rezidenții locuiesc în propria camera sau într-un mic apartament unde există camere/ facilități pentru activități comune precum mesele și alte tipuri de activități sociale. Personalul este antrenat pentru îngrijirea demenței și este disponibil 24 din 24 de ore. Personalul asigură supravegherea și îngrijirea persoanelor demente în conformitate cu scopurile specifice ale îngrijirii demenței. Scopurile specifice pot varia dar sunt în majoritate bazate pe teoria nursingului asupra îngrijirii demenței (precum managementul tulburărilor comportamentale, apraxiei, agnoziei, afectării memoriei). Personalul poate fi alcătuit din asistente, surori licențiate (surori asistent), ajutoare în casă sau îngrijitori specifici pentru demență.

Instituții de îngrijire pe termen lung

O unitate de îngrijire cu saloane în care îngrijirea este asigurată permanent pentru bolnavii cronici și în imposibilitate de a îndeplini activitățile zilnice. Personalul e alcătuit din surori, surori licențiate (surori asistent) și infirmiere. Personalul este disponibil permanent. Echipamentele tehnico-medice sunt disponibile. Această modalitate de îngrijire este numită "sanatoriu" sau sunt folosite denumiri similare.

Pacienții beneficiind de astfel de îngrijire pot să nu fie incluși în anumite studii (depinzând de criteriile de includere și excludere)

1.2.2 Utilizarea resurselor pacienților

1.2.2.5 Opțiune pentru asistenta medicală: toate vizitele făcute de asistente sau personal asemănător chiar dacă denumirea diferă.

Opțiune pentru ajutor pentru sănătate acasă: vizite de către asistente licențiate/ surori asistent.

Livrare de mese la domiciliu (mese pe roți): se vor înregistra doar mesele publice livrate.

Centrele de zi

Unitățile de zi sunt definite drept "centre de zi" (numele sun variabile) în termeni administrativi. Toate din următoarele centre de zi pot fi notate ca "centre de zi":

Centre de zi pentru demenți: Personalul asigură supravegherea și îngrijirea persoanelor demente în concordantă cu scopurile specifice ale îngrijirii demențelor într-un loc particular, în timpul a 5-7 ore /zi. Țintele specifice pot varia dar se bazează pe teoria nursingului de îngrijire a demenței (precum managementul tulburărilor comportamentale, apraxia, agnozia, afectarea memoriei) și personalul este antrenat în îngrijirea

demenței. Personalul poate fi alcătuit din surori, surori licențiate (surori-asistent), ajutor acasă sau îngrijitori specifici pentru demență. Pacienții vin în majoritate din propriile locuințe dar pot veni și din case pentru vârstnici. În majoritate personal alcătuit din 2-3 persoane servește 7-12 pacienți demenți.

Centre de zi: Persoanele vârstnice, nu neapărat bolnave, primesc activitate, terapie ocupațională și suport social pentru o parte a zilei într-un anumit loc. Personalul este adesea alcătuit din terapeuți ocupaționali și asistente. Dacă nu este disponibil personal oficial (precum terapeuți ocupaționali sau fizioterapeuți) nu înregistrați. Pacienții vin în majoritate din propriile locuințe, case de serviciu sau case pentru bătrâni.

Îngrijire somatică de zi: Pacienții primesc îngrijire într-un loc anume, în majoritate 5-7 ore/zi în concordantă cu scopuri specifice, concentrate în principal pe reabilitare și antrenament fizic. Personalul poate fi alcătuit din surori, fizioterapeuți, terapeuți ocupaționali sau psihologi. Asistenți la aceste categorii de personal sunt adesea disponibili. Îngrijirea zilnică somatică poate fi localizată la spitale ("spitale de zi") sau ca unități independente. Pacienții vin din propriile locuințe, dar pot de asemenea veni din case de serviciu, case pentru bătrâni sau sanatorii.

Transport: înregistrați transportul plătit public, nu transport asigurat de soții – copii etc.

Altele: Dacă munca voluntară în organizații este înregistrată aici, notați ca acesta este tipul de sprijin.

SECȚIUNEA 2: VIZITA DE URMĂRIRE

Este recomandat ca RUD Lite^c să fie făcut la cel puțin 3 luni (sau în trialurile pe mai mulți ani cel puțin la 6 luni)

2.2.1 Condițiile de locuit ale pacientului

2.2.1.4 Primele patru opțiuni abordează deteriorarea în timp ce opțiunile 5-8 descriu îmbunătățirea. Există un risc de suprapunere între aceste alternative, dar încercați să o alegeți pe cea mai relevantă și doar o alternativă.

2.2.1.5 Această întrebare se referă la condițiile de locuit pe termen scurt/ îngrijire temporară (nu îngrijire dintr-un spital de urgență). Dacă există dificultăți între de exemplu îngrijirea specializată la sanatoriu și îngrijirea pe termen scurt la sanatorii organizată în clinicile geriatrie, înregistrați într-un singur loc, preferabil la 2.2.2.4 (vezi secțiunea următoare) dar notați pe margine despre aceste probleme.

2.2.2.5 Dacă nu este posibil să strângeți informația pe întreaga perioadă de la ultima vizită, atunci trebuie folosită informația din ultima lună, dar notați acest lucru!

Appendix 2

FOLOSIREA RESURSELOR IN DEMENȚĂ (RUD LITE^c)

1. CHESTIONARUL DE INCLUDERE

1.1 Îngrijitor

1.1.1 Descrierea îngrijitorului

1.1.2 Timpul îngrijitorului

1.2 Pacient

1.2.1 Condiții de locuit

1.2.2 Utilizarea resurselor de îngrijire în sănătate

2. CHESTIONAR DE URMĂRIRE

2.1 Îngrijitor

2.1.1 Timpul îngrijitorului

2.2 Pacient

2.2.1 Condiții de locuit

2.2.2 Utilizarea resurselor de îngrijire în sănătate

CHESTIONARUL DE UTILIZARE A RESURSELOR IN DEMENȚĂ (RUD LITE^c)

1. CHESTIONARUL DE INCLUDERE

1.1 ÎNGRIJITORUL

1.1.1. Descrierea îngrijitorului

1. Data nașterii: 192. Vârsta: 3. Sex: masculin feminin

4. Relația cu pacientul:

1. Soț/soție 2. Copil 3. Nepot 4. Prieten 5. Altele

Precizați:

.....

(personalul nu este admis)

5. Stare civilă:

1. Căsătorit

2. Necăsătorit

3. Divorțat/ Separat

4. Văduv

6. Numărul de copii care locuiesc cu dvs.?

.....copii

7. Locuiește cu pacientul?

1. Da

2. Nu

1.1.2 Timpul îngrijitorului:

1. a) În cursul unei zile obișnuite din ultima lună (când ați asigurat ajutor pacientului), câte ore pe zi ați petrecut în total ajutându-l pe pacient să meargă la toaletă, să mănânce, să se îmbrace, să se aranjeze, să

se plimbe și să facă baie [așa numitele ADL (ADL= activități cotidiene)]?

b) În cursul ultimei luni, câte zile ați petrecut asigurând aceste servicii pentru pacient?

2. a) Într-o zi obișnuită din cursul ultimei luni (când ați asigurat sprijin pacientului), cât timp pe zi ați petrecut ajutându-l pe pacient prin îndeplinirea unor sarcini precum: cumpărături, prepararea alimentelor, menaj, spălat, transport, administrarea medicației și rezolvarea unor probleme de ordin financiar [așa numitele instrumental ADL (activități zilnice cotidiene)]?

b) În cursul ultimei luni, câte zile ați petrecut asigurând aceste servicii pentru pacient?

3. a) Într-o zi obișnuită din cursul ultimei luni câte ore pe zi ați petrecut supraveghând pacientul (adică prevenind evenimente periculoase)?

b) În cursul ultimei luni, câte zile ați petrecut asigurând aceste servicii pentru pacient?

Statutul de lucru al îngrijitorului:

4. Actualmente lucrați pentru un salariu?

Da Dacă da, treceți la secțiunea următoareNu Dacă nu, răspundeți la întrebarea nr. 5

5. De ce ați întrerupt/redus lucrul?

a. Nu a lucrat niciodată

b. A ajuns la vârsta pensionării

c. Pensionare timpurie (dar nu de boală).

d. Întrerupere temporară

e. Probleme de sănătate

f. Să îngrijească de pacient

g. Altele

1.2 PACIENTUL

1.2.1 Condiții de locuit ale pacientului

1. a). Vă rugăm specificați condițiile curente de locuit ale pacientului

1. Propria casă

2. Forme intermediare de locuit (nespecifice demenței)

3. Rezidenta specifică pentru demență

4. Instituție de long sejur 5. Altele _____

1b). Dacă pacientul locuiește în propria casă, cu cine locuiește împreună?

1. Singur 2. Cu soțul/soția 3. Altele 4. Nu se aplică

1.2.2 Utilizarea resurselor de îngrijire a sănătății pacientului

1. În cursul ultimei luni, a fost pacientul internat în spital (pentru mai mult de 24 ore)?

1. Da Dacă da, răspundeți direct la întrebarea 2.

2. Nu Dacă nu, răspundeți direct la întrebarea 5.

2. În cursul ultimei luni, de câte ori a fost pacientul spitalizat?

 ori

3. Pentru fiecare spitalizare (în cursul ultimei luni), vă rugăm specificați diagnosticul și motivul spitalizării.

Număr spitalizări	Diagnostic principal și motivul spitalizării	Nr. foaie de observații (dacă este posibil)
1		
2		
3		
4		

4. Vă rugăm specificați numărul total de nopți petrecute în fiecare tip de salon (pentru toate spitalizările din cursul ultimei luni).

Salon	Număr de nopți
Geriatric	
Psihiatrie	
Medicină internă	
Chirurgie	
Altele (vă rugăm specificați)	

5. Pentru fiecare din serviciile specificate mai jos, vă rugăm specificați frecvența cu care serviciul a fost realizat în cursul ultimei luni și numărul mediu de ore per vizită.

Serviciu	Număr de vizite în cursul ultimei luni	Număr de ore per vizită
Asistentă calificată		
Ajutor calificat la domiciliu/ regulat		
Livrare de mese la domiciliu		
Centre de zi		
Transport (public-plătit)		
Altele (rugăm specificați)		

2. CHESTIONARUL DE URMĂRIRE

2.1 ÎNGRIJITOR

2.1.1 Timpul îngrijitorului:

1. a) În cursul unei zile obișnuite din ultima lună (când ați asigurat ajutor pacientului), câte ore pe zi ați petrecut în total ajutându-l pe pacient să meargă la toaletă, să mănânce, să se îmbrace, să se aranjeze, să se plimbe și să facă baie [așa numitele ADL (ADL= activități cotidiene)]?

b) În cursul ultimei luni, câte zile ați petrecut asigurând aceste servicii pentru pacient?

2. a) Într-o zi obișnuită din cursul ultimei luni (când ați asigurat sprijin pacientului), cât timp pe zi ați petrecut ajutându-l pe pacient prin îndeplinirea unor sarcini precum: cumpărături, prepararea alimentelor, menaj, spălat, transport, administrarea medicației și rezolvarea unor probleme de ordin financiar [așa numitele instrumental ADL (activități zilnice cotidiene)]?

b) În cursul ultimei luni, câte zile ați petrecut asigurând aceste servicii pentru pacient?

3 a) Într-o zi obișnuită din cursul ultimei luni câte ore pe zi ați petrecut supraveghând pacientul (adică prevenind evenimente periculoase)?

b) În cursul ultimei luni, câte zile ați petrecut asigurând aceste servicii pentru pacient?

1.2.1 Condiții de locuit ale pacientului

1. Îngrijire pe termen lung și similar: De la ultima vizită în studiu, și-a schimbat pacientul permanent condițiile de locuit (adică să se mute în alt loc și să locuiască în mod curent acolo)?

1. Da dacă da răspundeți la întrebările 2-42. Nu dacă nu, răspundeți la întrebarea 5.

2. Vă rugăm specificați unde locuiește pacientul acum:

1. Propria casă
2. Forme intermediare de locuit (nespecifice pentru demență)
3. Forme de locuit rezidențiale specifice pentru demență
4. Îngrijire instituționalizată pe termen lung
5. Altele.

3. Vă rugăm specificați data la care a apărut modificarea. (ziua/ luna /anul)

4. Vă rugăm specificați motivul principal pentru această modificare a condițiilor de locuit:

1. Înrautățirea funcției cognitive a pacientului.
2. Înrautățirea capacității pacientului de a realiza sarcinile cotidiene (de exemplu: mâncat, îmbrăcat, menaj, etc).
3. Accentuarea problemelor comportamentale ale pacientului.
4. Sănătate șubrezită a îngrijitorului.
5. Îmbunătățirea funcției cognitive a pacientului.
6. Îmbunătățirea capacității pacientului de a realiza sarcini zilnice (de exemplu mâncat, îmbrăcat, menaj).
7. Îmbunătățirea comportamentală.
8. Îmbunătățirea sănătății îngrijitorului.
9. Altele.

5.a) Îngrijire temporară și similarități: De la ultima vizită din studiu, și-a schimbat pacientul temporar condițiile de locuit (adică s-a mutat într-o nouă locație pentru mai mult de 24 de ore și apoi înapoi la locația de origine)?

1. Da
2. Nu

5.b) Dacă da, vă rugăm specificați unde s-a mutat pacientul temporar:

1. Propria casă.
2. Forme intermediare de cazare (nespecifice demenței).
3. Condiții rezidențiale specifice demenței.
4. Îngrijire instituționalizată pe termen lung.
5. Altele.

5.c). Vă rugăm specificați numărul de nopți petrecute în această rezidență temporară: Nr. de nopți

1. Propria casă
2. Forme intermediare de cazare (nespecifice demenței).
3. Condiții rezidențiale specifice demenței
4. Îngrijire instituționalizată pe termen lung
5. Altele.

2.2.2 Utilizarea resurselor de îngrijire a sănătății pacientului

1. În cursul ultimei luni, a fost pacientul internat în spital (pentru mai mult de 24 ore)?

1. Da Dacă da, răspundeți direct la întrebarea 2.

2. Nu Dacă nu, răspundeți direct la întrebarea 5.

2. În cursul ultimei luni, de câte ori a fost pacientul spitalizat?

ori

3. Pentru fiecare spitalizare (în cursul ultimei luni), vă rugăm specificați diagnosticul și motivul spitalizării.

Număr spitalizări	Diagnostic principal și motivul spitalizării	Nr. foaie de observații (dacă este posibil)
1		
2		
3		
4		

4. Vă rugăm specificați numărul total de nopți petrecute în fiecare tip de salon (pentru toate spitalizările din cursul ultimei luni).

Salon	Număr de nopți
Geriatric	
Psihiatrie	
Medicină internă	
Chirurgie	
Altele (vă rugăm specificați)	

5. Pentru fiecare din serviciile specificate mai jos, vă rugăm specificați frecvența cu care serviciul a fost realizat în cursul ultimei luni și numărul mediu de ore per vizită.

Serviciu	Număr de vizite în cursul ultimei luni	Număr de ore per vizită
Asistentă calificată		
Ajutor calificat la domiciliul regulat		
Livrare de mese la domiciliu		
Centre de zi		
Transport (public-plătit)		
Altele (rugăm specificați)		

Bibliografie

1. Wimo A, Winblad B, Aguero Torres H, von Strauss E. The magnitude of dementia occurrence in the world. *Alzheimer Dis Assoc Disord*; (in press).
2. Jonsson L, Jonsson B, Wimo A, Whitehouse P, Winblad B. Second International Pharmacoeconomic Conference on Alzheimer's Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000;14(3):137-40.
3. Winblad B, Hill S, Beermann B, Post SG, Wimo A. Issues in the economic evaluation of treatment for dementia. Position paper from the International Working Group on Harmonization of Dementia Drug Guidelines. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997;11(Suppl 3):39-45.
4. McDaid D. Estimating the costs of informal care for people with Alzheimer's disease: methodological and practical challenges. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16(4):400-5.
5. Koopmanschap MA. Indirect costs and costing informal care. In: Wimo A, Karlsson G, Jonsson B, Winblad B, editors. *The Health Economics of dementia*. London: John Wiley & Sons, 1998.
6. Clipp EC, Moore MJ. Caregiver time use: an outcome measure in clinical trial research on Alzheimer's disease. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58(2):228-36.
7. Davis KL, Marin DB, Kane R, Patrick D, Peskind ER, Raskind MA, et al. The Caregiver Activity Survey (CAS): development and validation of a new measure for caregivers of persons with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12(10):978-88.
8. Wimo A, Wetterholm AL, Mastey V, Winblad B. Evaluation of the resource utilization and caregiver time in Anti-dementia drug trials - a quantitative battery. In: Wimo A, Jonsson B, Karlsson G, Winblad B, editors. *The Health Economics of dementia*. London: John Wiley & Sons, 1998.
9. Buxton MJ, Drummond MF, Van Hout BA, Prince RL, Sheldon TA, Szucs T, et al. Modelling in economic evaluation: an unavoidable fact of life. *Health Econ* 1997;6(3):217-27.
10. Wimo A, Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, et al. An economic evaluation of donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease: results of a 1-year, double-blind, randomized trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;15(1):44-54.
11. Effects of long-term treatment with memantine, a NMDA antagonist, on costs associated with advanced Alzheimer's disease: Results of a 28-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *8th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders*; 2002; Stockholm.
12. Wimo A, Nordberg G, Jansson W, Grafstrom M. Assessment of informal services to demented people with the RUD instrument. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15(10):969-71.
13. Wimo A, von Strauss E, Nordberg G, Sassi F, Johansson L. Time spent on informal and formal care giving for persons with dementia in Sweden. *Health Policy* 2002;61(3):255-68.



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).

Recomandări pentru autori

Vă rugăm să specificați în colțul din dreapta sus al paginii titlu dacă lucrarea dvs. este un „studiu original” sau o „recenzie” (review). Toate articolele vor fi atent revizuite înainte de acceptare și publicare.

Aveți posibilitatea de a expedia prin poștă trei exemplare ale articolului împreună cu toate fișierele pentru text și imagini pe floppy disk sau CD, sau de a trimite articolul utilizând poșta electronică, la următoarea adresă:

Mail/Courier Service:

Prof. Dr. Luiza Spuru
Brain Aging International Journal
“Ana Aslan” International Academy of Aging
Piața M. Kogălniceanu nr. 1, Sect. 5
Bucharest, Romania

Electronic Submission:

Trimiteti fișiere în format PDF care să nu depășească 2 MB la următoarea adresă de mail: office@brainaging.ro

Manuscrisele trebuie să fie în format MS Word 6.0 sau superior.

Prima pagină va conține titlul articolului, numele complet al autorilor, cel mai important grad academic relevant, instituțiile la care fiecare dintre autori este afiliat și adresa completă a fiecărui autor, autorul însărcinat cu corespondența, adresa de e-mail, numerele de telefon și fax și, dacă manuscrisul a fost prezentat oral sau sub formă de poster în cadrul unei întruniri, numele organizației, locul și data când a fost prezentat.

Prima folosire a unei abrevieri neconvenționale trebuie precedată de numele complet. Sunt preferate denumirile generice ale medicamentelor. Dacă se folosește o denumire comercială, aceasta trebuie scrisă între paranteze după numele generic, iar în subsolul paginii va apărea o notă cu numele și adresa furnizorului.

La intervale potrivite trebuie inserate subtitluri.

Fișierele MS Word nu trebuie să conțină fotografii, figuri sau grafice; acestea trebuie expediate ca fișiere separate, indicând în fișierul MS Word locul unde trebuie inserate. Figurile sau graficele nu sunt acceptate în format MS Word.

Nu folosiți rând liber între paragrafe. Nu folosiți indentare („tabs”) sau spațiu suplimentar la începutul paragrafelor sau pentru elementele unei liste. Nu indentați rândurile suplimentare la bibliografie. Dezactivați spațiul dintre rânduri. Dezactivați despărțirea în silabe. Nu specificați împărțirea paginilor, numerotarea sau notele din partea superioară a paginii. Nu specificați formatarea caracterelor. Este necesară atenție la introducerea corectă a cifrei „unu” (1) și literei „el” mic (l), precum și la „zero” (0) și „o” litera mare (O).

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

Figuri și tabele

Este încurajată folosirea figurilor color. Graficele trebuie intitulate și numerotate crescător conform referirilor din text. Tabelele trebuie să fie explicate în text. Pe o pagină separată trebuie furnizate scurte legende descriptive. Legenda figurilor publicate anterior trebuie să includă informații complete referitoare la publicația originală, cu precizarea dreptului de autor. În acest sens, vă rugăm să ne anexați copii după permisiunea editorului și autorului pentru folosirea figurilor.

Tabelele, fotografiile și figurile trebuie expediate în unul din următoarele formate: TIF, EPS sau AI. Nu sunt acceptate fișiere JPEG sau GIF. Tabelele pot fi trimise și ca fișiere MS Word sau MS Excell. Acceptăm de asemenea și fișiere Corel Draw.

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

Revizuirea manuscriselor

Toate lucrările sunt pasibile de revizuire editorială. Editorii vor decide dacă lucrarea este potrivită pentru profilul editorial al Revistei.

Articolele conținând material original sunt acceptate pentru analiză cu presupunerea implicită că au fost trimise doar acestei reviste. Autorii trebuie să obțină toate accepturile și aprobările necesare înainte să expedieze articolele.

Revista își rezervă dreptul de a opera revizuirii de natură editorială înainte de publicare.

Toate manuscrisele sunt luate la cunoștință imediat și nu se va precupeți nici un efort pentru a informa autorii despre situația lor în maxim 60 de zile.

Cuvintele cheie

Pentru a putea realiza un index, este esențială includerea unei liste de 3-10 cuvinte cheie.

Rezumatul

Autorii trebuie să furnizeze un rezumat constând dintr-un paragraf (100-150 de cuvinte) ce concentrează principalele idei din articol. În rezumat trebuie punctate clar obiectivele, metodele folosite, rezultatele principale și concluziile studiului.

Bibliografia

Referințele bibliografice trebuie citate în text în ordine crescătoare, prin numere arabe superscript. Fiecare referire trebuie să conțină numele tuturor autorilor. Numele revistelor trebuie abreviate conform „Index Medicus”.

Nr., numele autorilor, titlul articolului. Revista, Anul; ediția: paginile. [pentru articolele 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, Visuospatial, and Visuoconstructive Disorders. In: Heilman K.M. and Valenstein E., eds., Clinical Neuropsychology. Oxford University Press, 1993: 195-212 [pentru cărți editate]

7. Luria A., The Working Brain. New York: Basic Books, 1973.[pentru monografii]

Drepturile de autor

Autorii ce trimit lucrări o fac înțelegând că dacă manuscrisul este acceptat pentru publicare drepturile de autor pentru articol, inclusiv dreptul de a reproduce articolul sub orice formă și pe orice suport, va aparține exclusiv Editurii. Trimiterea articolului de către autor implică acordul automat al acestuia pentru atribuirea exclusivă a drepturilor de autor Editurii LSEnia 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 casete video sau baze de date electronice fără acceptul prealabil, în scris, al Editurii.

Varia

Este necesar ca Revista să primească manuscrisele cu cât mai mult timp înainte de termenul limită. Este nevoie de timp pentru ca manuscrisele să fie revizuite, returnate editorului, corectate, tehnoredactate și tipărite. Toate manuscrisele vor fi trimise cât mai curând posibil. Vom informa autorul asupra datei de publicare a articolului.

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 titlul.