

Σημείωμα του εκδότη

Έρευνα βάσει υποθέσεων και η εποχή των «-ωματικών» επιστημών. Η συνέργεια του Weinstein

Η συγκέντρωση άφθονων στοιχείων από τους κλάδους της γονιδιωματικής, της πρωτεϊνωματικής και της απεικόνισης έχει οδηγήσει πολλούς επιστήμονες να φανταστούν ένα μέλλον όπου οι έννοιες και τα εργαλεία της πληροφορικής θα ανταγωνίζονται την παραδοσιακή μέθοδο με την οποία πραγματοποιούνται οι έρευνες εδώ και έναν αιώνα τουλάχιστον, δηλαδή τη διατύπωση και τον έλεγχο υποθέσεων. Παρά τον σκεπτικισμό επιφανών επιστημόνων όπως ο J.F. Allen (2001), μεταξύ άλλων, από την άλλη πλευρά του διαλόγου ο Neil R. Smalheiser πιστεύει ότι τα εργαλεία της πληροφορικής μπορούν να βοηθήσουν τους ερευνητές στη διατύπωση, την αξιολόγηση και την ιεράρχηση των υποθέσεών τους. Η βιοϊατρική έρευνα έχει εισέλθει πλέον στην εποχή της «-ωματικής». Η πρόσφατη πρόοδος στις «-ωματικές» επιστήμες και στην ερευνητική αυτή προσέγγιση δεν αποτελεί μια απλή «μετάφραση» της κοινής ορολογίας σε μια απόκρυφη γλώσσα, αλλά προσφέρει ένα νέο μεθοδολογικό εργαλείο που αποσκοπεί στην εννοιολογική ταξινόμηση της επιστημονικής σκέψης, μέσω μιας προσπάθειας οργάνωσης της υπάρχουσας γνώσης η οποία μπορεί να αποκαλύψει τον πυρήνα κάθε επιστημονικής προσέγγισης και να οδηγήσει στη βελτίωση της επιστημονικής πρακτικής. Καθώς οι επιστήμονες προχωρούν στον συνδυασμό της βιοϊατρικής με την επιστήμη της πληροφορικής, αρχίζουν να υιοθετούν τις «-ωματικές» προσεγγίσεις τις οποίες χρησιμοποιούν εκτεταμένα οι ειδικοί της βιοπληροφορικής και της μοριακής βιολογίας. Στις Η.Π.Α. δραστηριοποιείται πιθανόν ο μεγαλύτερος αριθμός επιστημόνων της βιοπληροφορικής και της βιοϊατρικής, οι οποίοι χρησιμοποιούν με επιτυχία όρους όπως “phenome”, “physiome”, “metabolome” κ.λπ. Δεδομένου ότι οι μελέτες μεγάλης κλίμακας στους κλάδους αυτούς πάνω στα κυτταρικά μόρια εν γένει σπάνια απαντούν σε κρίσιμα ερωτήματα χωρίς τη βοήθεια πληροφοριών προερχόμενων από την παραδοσιακή έρευνα βάσει υποθέσεων, οι δύο μορφές επιστημονικής προσέγγισης πρέπει να χρησιμοποιούνται συνεργατικά, όπως εξήγησε ο John N. Weinstein το 2001. Για τους ερευνητές της βιοϊατρικής οι έννοιες των «-ωμικών» επιστημών προσφέρουν ένα νέο, ολιστικό εννοιολογικό πλαίσιο για τη βιολογική έρευνα, πιθανούς ευριστικούς «σκελετούς» για διάφορα λιγότερο καλώς καθορισμένα πεδία, που πιθανόν να οδηγήσει σε μια εύχρηστη και εκτεταμένη αναμόρφωση στη βιολογία. Στην Ακαδημία Ana Aslan International Academy of Anti-Aging, η επιστημονική ερευνητική ομάδα μας διαμόρφωσε και εφάρμοσε δύο τέτοια ερευνητικά πλαίσια/προγράμματα, που έχουν ήδη γίνει καλώς αποδεκτά και έχουν συμπεριληφθεί σε ένα διεθνές συνεργατικό επιστημονικό πλαίσιο. Το ένα από αυτά επικεντρώνεται στην «-ωματική» προσέγγιση (γονιδιωματική/επιγονιδιωματική, μεταβολωματική/μεθυλωματική κ.α.) στην ήπια γνωσιακή έκπτωση – μια παθολογική κατάσταση με μεγάλο ενδιαφέρον λόγω της ποιότητάς της σε ένα στάδιο όπου επιδέχεται φαρμακευτικές και μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις, και άρα και σε αλγορίθμους πρόληψης. Το δεύτερο ασχολείται με την αναθεώρηση ορισμένων παλαιών φαρμακευτικών και μη φαρμακευτικών ουσιών στο θεραπευτικό οπλοστάσιο καθυστέρησης της εγκεφαλικής γήρανσης και διόρθωσης της εγκεφαλικής παθολογίας. Ο ορισμός και η μελέτη των κρίσιμων «-ωματικών» προσεγγίσεων στην εγκεφαλική γήρανση και στη νευροεκφυλιστική παθολογία μπορούν να οδηγήσουν σε χρήσιμες, ολιστικές μεθοδολογικές προσπάθειες, που μπορούν να απαντήσουν σε κρίσιμα ερωτήματα ή να αναθεωρήσουν αποδοτικά κάποιες παλαιές θεωρίες, ερευνητικά αποτελέσματα και ιατρικές παρεμβάσεις.

Luiza Spiru MD, PhD
Ileana Turcu, Επικεφαλής Ερευνήτρια

SCIENTIFIC BOARD



LUIZA SPIRU
Editor



BENGT WINBLAD
Editor in Chief



KHALID IQBAL
Editor



◀ Agneta Nordberg
Eva von Strauss
Kaj Blenow
Ove Almkvist



◀ Constantin Balaceanu Stolnici
Rodica Ghiuru
Ioan Romosan
Alexandru Șerbănescu
Leon Zagrean
Roxana Deleanu
Eric Salmon
Peter Paul De Deyn
Rik Vandenbergh▶



◀ Dave Morgan
Eliezer Masliah
George Alexopoulos
John Morley
Steven deKosky
Peter J. Whitehouse

Lon Schneider
Raj Kalaria
John Hardy
Steven Ferris



◀ Hilkka Soininen
Irina Alafuzoff
Amos D. Korczyn
Youdim Moussa
Michael Davidson
Daniel Michaelson▶



◀ Emma Reynish
Alan Sinclair
Emil Toescu
Gordon Wilcock
Martin Rossor
Roy Jones
Roger Bullok
David Wilkinson



◀ Howard Feldman
Rémi Quirion
Claudio Cuello



Natalia Batchinskaya▶



◀ Robert Elsner
Gunhild Waldemar▶
Peter Johannsen
Steen Hasselbalch
Joergen Nielsen



◀ Jacques Touchon
André Delacourte
Bruno Vellas
Françoise Forette
Jean-Marc Orgogozo
Pierre Jean Ousset



◀ Harald Hampel
Lutz Frölich
Ezio Giacobini▶
Christoph Hock
Thomas Dierks
Jean-Pierre Michel



◀ José M. Ribera-Casado
Merce Boada-Rovira
Rafael Blesa
Ulises Cortés
David Riaño
Abdu Adem▶



◀ Maria Barcikowska
Philip Scheltens▶
Pieter Jelle Visser
Frans Verhey
Marcel Olde-Rikkert



◀ Giovanni Frisoni
Patrizia Mecocci
Sandro Sorbi



Prasert Boongird▶



◀ Anthony Jorm
Colin L. Masters
Henry Brodaty



Alexey Olovnikov▶
Valeria Strelets



◀ Jianzhi Wang
Li Lin



Masatoshi Takeda▶
Akihiko Takashima
Takeshi Tabira



◀ Magda Tsolaki
Paraskevi Sakka
Sokratis Papageorgiou
Ioannis Valavanis
Dimosthenis Valavanis



Michal Novak▶



◀ Barry Halliwell
Ng Tze Pin



Vijay Chandra▶

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΣΗΜΕΙΩΜΑ ΤΟΥ ΕΚΔΟΤΗ 1

Έρευνα βάσει υποθέσεων και η εποχή των "-ωματικών" επιστημών.
Η συνέργεια του Weinstein.
Luiza Spuru, Ileana Turcu.

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ 5

Ριβαστιγμίνη στη νόσο Alzheimer: Γνωσιακή λειτουργία και ποιότητα ζωής.

Roberta Annicchiarico, Alessia Feredici, Carla Pettinati, Carlo Caltagirone.

ΑΡΘΡΑ

Ήπια γνωσιακή έκπτωση: 16

Λειτουργικοί δείκτες πρόβλεψης της επιδείνωσης στη νόσο Alzheimer.

Michael Borrie, Matthew Smith, Jennie Wells.

**Αυξημένα επίπεδα 4-υδροξυ-2-εννεάλης, 21
ενός κύριου τελικού προϊόντος της υπεροξειδωσης
των λιπιδίων, στον εγκέφαλο δύο ποικιλιών ποντικών
επιταχυμένης γήρανσης, των SAMP8 και SAMP10.**

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

**Ο ανταγωνιστής του ισταμινικού υποδοχέα 28
H2 σιμετιδίνη ενεργοποιεί τη μικρογλοία
σε διαγονιδιακούς ποντικούς APP+PS1.**

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

**Η δραστηριότητα του συμπλόκου αλυσιδωτής 35
μεταφοράς ηλεκτρονίων II-III είναι μειωμένη
στους σκελετικούς μύες στη νόσο Alzheimer.**

Rolf Wibom, Tor Ansved, Ulla Hamberg, Mari Blomberg, Kristian Borg,
Hans Basun, Ulrica von Döbeln, Anita Garlind.

**Τυποποιημένη γηριατρική αξιολόγηση σε μια ομάδα 41
ασθενών με θυρεοειδοπάθειες και άνοια τύπου Alzheimer.**

Ioana Ioancio, Luiza Spuru, Ion Gheorghe Totoianu, Alexandru Ioancio,
Daniela Mitache.

Η κλίμακα Görel Bräne (GBS) 44

Η ενεργοποίηση του εγκεφάλου. 51

V. Bragin

**Υποστηριζόμενη αυτονομία στον άνθρωπο 52
για ανάκτηση και βελτίωση των γνωσιακών και κινητικών ικανοτήτων
με χρήση της τεχνολογίας της πληροφορικής - SHARE-it.**

**Οι συννοσηρές παθήσεις ως φλέγον θέμα σε 54
προανοιακές παθήσεις. Μια ρουμανική νευροεπιδημιολογική μελέτη.**

**Διεθνές Συνέδριο για τη Νόσο Alzheimer - 55
ICAD, Σικάγο, Ιούλιος 2008.**



BRAIN AGING
INTERNATIONAL JOURNAL

Εκδοτικός οίκος

© ANA ASLAN

International Academy of Anti Aging®

© ANA ASLAN International Foundation

ΡΟΥΜΑΝΙΑ, Βουκουρέστι:

1, Kogalniceanu Square, 4th fl.

RO-050064 Bucharest

Αρ. τηλ.: +40(0)21-312 4696

Αρ. φαξ: +40(0)21-312 4696

office@brainaging.ro

www.brainaging.ro

ΣΟΥΗΔΙΑ

Gunilla JOHANSSON

Gunilla.Johansson@neurotec.ki.se

ΕΛΛΑΔΑ

Ligja Prisaca MANESI

office_greece@brainaging.ro

Διευθυντής έκδοσης:

Ileana Turcu, PhD

it@brainaging.ro

Εταιρικός σχεδιασμός:

Andrea C. WINDHAB

andrea@boeserhund.com

ISSN: 1844-9549

Με την επιφύλαξη παντός δικαιώματος. Δεν επιτρέπεται η αντιγραφή, η αποθήκευση σε σύστημα ανάκτησης και η μετάδοση οποιουδήποτε τμήματος ή όλου του εντύπου αυτού σε οποιαδήποτε μορφή και με οποιοδήποτε μέσο - ηλεκτρονικό, μηχανικό, φωτοαντιγραφή, εγγραφή ή άλλο - χωρίς προηγούμενη γραπτή άδεια από τον Εκδότη.

Μετάφραση - DTP: Mendor EDITIONS S.A.

Σελινούτσος 3, 14231 Νέα Ιωνία,

Τηλ.: 210 2723 094 /-095 /-065,

e-mail: info@mendor.gr

Brain Aging International Journal®

Έκδοση στην ελληνική γλώσσα

Η αποδεκτή σύντμηση της ονομασίας Brain Aging International Journal για σκοπούς βιβλιογραφικών παραπομπών είναι "Brain Aging".

Καλωσήρθατε στην Ακαδημία

Οι συνάδελφοί μου κι εγώ σας καλωσορίζουμε
στη Διεθνή Ακαδημία Γήρανσης "Ana Aslan".

Εδώ θα βρείτε ανθρώπους από περισσότερες από 50 χώρες
σε όλον τον κόσμο, που αποτελούν μέλη της Ακαδημίας
αφοσιωμένα στην ιατρική έρευνα, τη μόρφωση,
τον πολιτισμό και την τέχνη.



Η Ακαδημία έχει αποδείξει την αφοσίωσή της στην υγιή γήρανση
και την πρόληψη των γηριατρικών παθήσεων, ιδιαίτερα μέσω της δημιουργίας
ενός άριστου πλαισίου έρευνας, μόρφωσης και ιατροκοινωνικής υποστήριξης
προς όφελος των ηλικιωμένων, στο πνεύμα των συμφωνιών του Παγκόσμιου
Οργανισμού Υγείας, της Ευρωπαϊκής Ένωσης και των διεθνών και
των ευρωπαϊκών ομοσπονδιών στον τομέα της γήρανσης.

Εισέρχεστε σε μια εταιρεία επιστημόνων, η οποία ιδρύθηκε το 2000.
Θα προσκληθείτε σε όλα τα συνέδρια και συμπόσια που διοργανώνονται κάθε χρόνο
και αφορούν σε όλους τους ιατρικούς, κοινωνικούς και εκπαιδευτικούς κλάδους.

Καθ. Bengt Winblad

Πρόεδρος της Διεθνούς Ακαδημίας Γήρανσης "Ana Aslan»
Αρχισυντάκτης του περιοδικού *Brain Aging International Journal*

Ριβαστιγμίνη στη νόσο Alzheimer: Γνωσιακή λειτουργία και ποιότητα ζωής

Roberta Annicchiario^{1,*}, Alessia Federici¹, Carla Pettenati², Carlo Caltagirone^{1,3}

¹I.R.C.C.S. Fondazione Santa Lucia, Rome, Italy

²Centro Alzheimer Ospedale di Passirana di Rho Rho, Milan, Italy

³Dipartimento Neurologia, Università "Tor Vergata" di Roma

Περίληψη

Η νόσος Alzheimer είναι μια χρόνια νευροεκφυλιστική νόσος που χαρακτηρίζεται από την προοδευτική απώλεια γνωσιακής και λειτουργικής ικανότητας, η οποία συνοδεύεται από διάφορους βαθμούς συμπεριφορικών διαταραχών, με καταστρεπτικές συνέπειες για τη δημόσια υγεία και για ολόκληρη την κοινωνία. Η επιβράδυνση της γνωσιακής βλάβης, ο περιορισμός της διάρκειας της νόσου, η αυτάρκεια και η ελάττωση των συμπεριφορικών διαταραχών αποτελούν την καλύτερη έκβαση της φαρμακολογικής θεραπείας. Οι αναστολείς χολινεστεράσης (ChE-I) έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικοί στη θεραπεία των γνωσιακών, των συμπεριφορικών και των λειτουργικών συνεπειών της νόσου. Η ριβαστιγμίνη είναι ένας διπλός αναστολέας της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE) και της βουτυρυλοχολινεστεράσης (BuChE), δύο ενζύμων που συμμετέχουν στην υδρόλυση της Ach. Το φάρμακο αυτό έχει αποδειχθεί ότι ωφελεί τους ασθενείς με νόσο Alzheimer, αλλά τα οφέλη είναι περιορισμένα και η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα δεν έχει επιδειχθεί ικανοποιητικά.

Λέξεις-κλειδιά: Νόσος Alzheimer, αντιχολινεστεράση, γνωσιακή έκπτωση, ριβαστιγμίνη, Alzheimer, φάρμακα, θεραπεία.

Εισαγωγή

Η άνοια τύπου Alzheimer (McKhann et al. 1984) είναι μια χρόνια νευροεκφυλιστική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από λανθάνουσα έναρξη και προοδευτική απώλεια γνωσιακών και λειτουργικών ικανοτήτων, συνοδεύεται από διάφορους βαθμούς συμπεριφορικής διαταραχής και οδηγεί σταδιακά σε πλήρη εξάρτηση του ατόμου. Η νόσος Alzheimer είναι η πιο κοινή μορφή άνοιας, στην οποία οφείλεται το 50%–60% όλων των περιστατικών. Ο επιπολασμός της άνοιας είναι μικρότερος από 1% στα άτομα ηλικίας 60–64 ετών, αλλά εμφανίζει σχεδόν εκθετική αύξηση με την ηλικία, με τα άτομα ηλικίας άνω των 85 ετών στις δυτικές χώρες να εμφανίζουν επιπολασμό μεταξύ 24% και 33% (Ferris et al. 2005). Τα αντιπροσωπευτικά στοιχεία από τις αναπτυσσόμενες χώρες είναι σπάνια, αλλά υπολογίζεται ότι το 60% των ασθενών με άνοια κατοικούν σε αυτό το μέρος του κόσμου. Η νόσος Alzheimer είναι πολύ κοινή και συνεπώς αποτελεί σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας. Το 2001, πάνω από 24 εκατομμύρια άνθρωποι είχαν άνοια, αριθμός που πιστεύεται ότι θα διπλασιάζεται κάθε 20 χρόνια και θα φθάσει τα 81 εκατομμύρια το 2040, λόγω της αναμενόμενης αύξησης στο προσδόκιμο ζωής (Ferris et al. 2005). Δεδομένου ότι η νόσος Alzheimer αποτελεί σοβαρό πρόβλημα υγείας και οικονομική επιβάρυνση για την κοινωνία, πολλές προσπάθειες στρέφονται προς την ανάπτυξη μιας θεραπευτικής στρατηγικής για την αλλαγή της φυσικής πορείας της νόσου. Κατά κανόνα, η νόσος Alzheimer έχει μέση διάρκεια 6–10 ετών: η επίστα απώλεια γνωσιακής λειτουργίας, μετρούμενη με την κλίμακα Alzheimer Disease Assessment Scale Cognitive Subscale (ADAS-Cog) (Rosen et al. 1984), είναι 8–10 μονάδες, ενώ με την κλίμακα Mini

Mental Status Examination (MMSE) (Folstein et al. 1975) είναι 2–4 μονάδες. Το ερωτηματολόγιο Clinical Rating and Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input (CIBIC-Plus) (Schneider et al. 1997) αναφέρει μια εξαμηνιαία μείωση κατά 1,5% περίπου. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι κλίμακες αυτές είναι οι πιο διαδεδομένες κλίμακες αξιολόγησης των γνωσιακών διαταραχών. Περίπου 4–6 έτη μεσολαβούν μεταξύ πλήρους αυτονομίας και πλήρους λειτουργικής εξάρτησης των ασθενών με νόσο Alzheimer. Συμπεριφορικές διαταραχές εμφανίζονται στο 90% των ασθενών τουλάχιστον και, ανάλογα με το περιβάλλον, με διαφορετική επίπτωση στα διάφορα στάδια της νόσου, στα διάφορα άτομα και στον ίδιο ασθενή σε διαφορετικές χρονικές στιγμές. Η διάρκεια της νόσου μέχρι την πλήρη εξάρτηση συνεπάγεται ότι οι ασθενείς, οι συγγενείς και οι θεράποντες αντιμετωπίζουν ένα μεγάλο χρονικό διάστημα (διάρκειας πολλών ετών) κατά το οποίο η ποιότητα ζωής είναι κακή και ανεπαρκής: αυτό αποτελεί συνεπώς έναν από τους κυριότερους στόχους της φαρμακολογικής θεραπείας. Δύο κατηγορίες φαρμάκων, οι αναστολείς χολινεστεράσης (ChE-I) και οι ανταγωνιστές υποδοχέων NMDA, συνιστώνται σήμερα για τη συμπτωματική αντιμετώπιση της νόσου Alzheimer, με καθεμία από αυτές να στρέφεται προς έναν διαφορετικό νευροχημικό στόχο που πιστεύεται ότι σχετίζεται με τη νόσο. Οι αναστολείς χολινεστεράσης συνιστώνται ευρέως για την αντιμετώπιση νόσου ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας (Doody et al. 2001, Davies et al. 1976, Ballard 2002). Το 2004 εγκρίθηκε ο πρώτος ανταγωνιστής υποδοχέα NMDA (η μεμαντίνη) για την αντιμετώπιση νόσου μέτριας έως σοβαρής μορφής. Τα φάρμακα αυτά βελτιώνουν επίσης την ικανότητα του ασθενούς να παραμένει ανεξάρτητος, μειώνουν την πιθανότητα εισαγωγής

Αλληλογραφία: Roberta Annicchiario, I.R.C.C.S. Fondazione Santa Lucia, Via Ardeatina 306, 00179 – Ρώμη, Ιταλία
Αρ. τηλ.: +390651501516, αρ. φαξ: +395032097, e-mail: r.annicchiario@hsantalucia.it

σε νοσοκομείο ή οικο νοσηλείας και βελτιώνουν την ποιότητα ζωής κατ' εκτίμηση του θεράποντα.

Αυτές οι θεραπευτικές ενδείξεις και οι κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης (Davies et al. 1976, Ballard 2002) προέρχονται κυρίως από τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές. Παρά τις μεθοδολογικές αμφιβολίες για την εκτεταμένη κλινική χρήση των στοιχείων που προέρχονται από πειραματικές έρευνες, οι ενδείξεις αυτές βασίζονται στα μοναδικά αποδεδειγμένα στοιχεία για την αποτελεσματική χρήση φαρμακολογικής θεραπείας στην άνοια. Η παρούσα ανασκόπηση αποσκοπεί στην παρουσίαση της κλινικής αποτελεσματικότητας των συμπτωματικών θεραπειών της ριβαстиγμίνης σε άτομα που υποφέρουν από (ήπια έως μέτρια) νόσο Alzheimer.

Αξιολόγηση

Για να προσδιοριστεί η πρόγνωση μιας νόσου όπως η νόσος Alzheimer, με συνεχή νευροεκφυλιστική πορεία, καλό είναι να αξιολογηθεί η ταχύτητα της κλινικής επιδείνωσης της νόσου και να διαπιστωθεί η σοβαρότητα της κατάστασης του ασθενούς τη συγκεκριμένη στιγμή. Παραδοσιακά η σοβαρότητα της νόσου Alzheimer ορίζεται με βάση τον βαθμό γνωσιακής έκπτωσης, τη γενική λειτουργία και την παρουσία διαταραχών συμπεριφοράς. Προκειμένου να ληφθούν τέτοιες πληροφορίες και να αξιολογηθεί η πορεία της νόσου, χρησιμοποιούνται τυποποιημένες κλίμακες βαθμολόγησης. Για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται εργαλεία όπως οι κλίμακες ADAS-Cog και MMSE για να ληφθεί ένα μέτρο της γνωσιακής έκπτωσης. Ωστόσο, έχει διαπιστωθεί ότι ο βαθμός της γνωσιακής έκπτωσης αντανάκλα επίσης τη σοβαρότητα της νόσου. Η κλίμακα Global Deterioration Scale (GDS) (Reisberg et al. 1997) σχεδιάστηκε ειδικά για την αξιολόγηση της σοβαρότητας της νόσου με μέτρηση της γνωσιακής και της λειτουργικής απόδοσης. Επιπλέον, οι βαθμολογίες σε εργαλεία όπως η κλίμακα Progressive Deterioration Scale (PDS) (Dejong et al. 1989) παρέχουν επίσης έναν δείκτη της σοβαρότητας της νόσου: αντανάκλουν την ικανότητα του ασθενούς με νόσο Alzheimer να εκτελεί καθημερινές δραστηριότητες αυτοφροντίδας (activities of daily living, ADL) και ανεξάρτητης διαβίωσης (instrumental activities of daily living, IADL), που δυσχεραίνονται όλο και περισσότερο καθώς επιδεινώνεται η νόσος.

Γνωσιακή λειτουργία

Η κλίμακα ADAS-Cog αποτελεί ένα από τα κυριότερα εργαλεία που έχουν σχεδιαστεί ειδικά για την αξιολόγηση της γνωσιακής λειτουργίας στη νόσο Alzheimer, και έχει αποδειχθεί έγκυρη και αξιόπιστη. Αξιολογεί διάφορες γνωσιακές παραμέτρους όπως η προσοχή, η μνήμη, ο προσανατολισμός και οι γλωσσικές ικανότητες. Η κλίμακα βαθμολογησης είναι 0-70, με τις μεγαλύτερες βαθμολογίες να αντιπροσωπεύουν χειρότερη λειτουργία. Η MMSE είναι ένα ακόμη μέτρο για την αξιολόγηση της γνωσιακής απόδοσης, καθώς αξιολογεί πολλαπλές γνωσιακές παραμέτρους: προσανατολισμός, άμεση ανάκληση, προσοχή και ικανότητα υπολογισμών, καθυστερημένη ανάκληση και γλωσσικές ικανότητες. Η βαθμολογία κυμαίνεται από το 0 (σοβαρή έκπτωση) μέχρι το 30 (φυσιολογικό).

Συνολική αξιολόγηση

Η κλίμακα CIBIC-Plus προσφέρει μια συνολική βαθμολογία της λειτουργίας του ασθενούς σε τέσσερις τομείς: γενική, γνωσιακή, συμπεριφορική και καθημερινές δραστηριότητες. Η CIBIC-Plus βασίζεται σε συνεντεύξεις με τον ασθενή και τον θεράποντα. Η βαθμολογία κυμαίνεται από το 1 έως το 7, με το 1 να δείχνει σημαντική βελτίωση, το 7 σημαντική επιδείνωση και το 4 καμία μεταβολή. Η GDS είναι μια γενική κλίμακα βαθμολόγησης της συνολικής σοβαρότητας της άνοιας. Αναπτύχθηκε με σκοπό την αξιολόγηση της πρωτοπαθούς εκφυλιστικής άνοιας και τη διάκριση των σταδίων της νόσου. Τα στάδια βαθμολογούνται από το 1 (καμία γνωσιακή έκπτωση) μέχρι το 7 (σοβαρή γνωσιακή έκπτωση).

Καθημερινές δραστηριότητες

Η PDS είναι ένα ειδικό μέτρο των μεταβολών σε 29 σημεία που αφορούν σε καθημερινές δραστηριότητες. Είναι μια διπολική κλίμακα οπτικής αναλογίας 100 σημείων η οποία βασίζεται σε πληροφορίες από τον θεράποντα και μετρά την ικανότητα των ασθενών να εκτελούν διάφορες δραστηριότητες με ποικίλο βαθμό πολυπλοκότητας: οι υψηλότερες βαθμολογίες αντιπροσωπεύουν καλύτερη λειτουργική ικανότητα. Η συνέντευξη διεξάγεται με τον θεράποντα. Η κλίμακα Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients (NOSGER) (Spiegel et al. 1991) χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση διάφορων γνωσιακών λειτουργιών και συμπεριφορών, σχετικών με τις καθημερινές δραστηριότητες (αυτοφροντίδα, διαταραγμένη συμπεριφορά, καθημερινές δραστηριότητες ανεξάρτητης διαβίωσης, μνήμη, διάθεση, κοινωνική συμπεριφορά). Το ερωτηματολόγιο NOSGER συμπληρώνεται από τον πλησιέστερο συγγενή ή τον θεράποντα που επικοινωνεί συχνότερα με τον ασθενή.

Νόσος Alzheimer και η χολινεργική υπόθεση

Από τότε που οι Davies και Maloney (Bartus et al. 1982) πρότειναν για πρώτη φορά τη «χολινεργική υπόθεση», έχουν συγκεκριθεί πολλά στοιχεία που υποστηρίζουν την άποψη ότι η βλάβη της χολινεργικής δράσης παίζει βασικό ρόλο στην παθογένεση της νόσου Alzheimer (Gallagher et al. 1995, Kasa et al. 1997, Whitehouse et al. 1982, Katzman 1986, O'Brian et al. 2001). Στους ασθενείς με νόσο Alzheimer, η απώλεια χολινεργικών νευρώνων είναι ιδιαίτερα εμφανής στον νεοφλοιό και στον ιππόκαμπο. Αυτές οι περιοχές του εγκεφάλου συνδέονται με τη μνήμη, τη μνήμη, τις εκτελεστικές λειτουργίες, τη συμπεριφορά και τις συναισθηματικές αντιδράσεις (Cummings 2000). Με βάση τις μελέτες αυτές αναπτύχθηκαν διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις με στόχο τη βελτίωση της χολινεργικής λειτουργίας, αποτελεσματικότερη από τις οποίες είναι η χρήση αναστολέων της χολινεστεράσης. Διάφορα πειραματικά στοιχεία δείχνουν ότι υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ της χολινεργικής βλάβης και του σχηματισμού αμυλοειδών πλακών και νευροϊνιδιακών συμπλεγμάτων: η in vitro ρύθμιση του χολινεργικού συστήματος έχει νευροπροστατευτική δράση. Κάποια προκαταρκτικά στοιχεία υποστηρίζουν τη νευροπροστατευτική δράση των αναστολέων χολινεστεράσης, με βάση μελέτες σε ανθρώπινα κύτταρα

και σε κύτταρα και εγκεφάλους επίμυων. Στους ανθρώπους που πάσχουν από νόσο Alzheimer, οι μουσκαρινικοί υποδοχείς τροποποιούν τη συγκέντρωση αμιλοειδούς στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (Borroni et al. 2001). Μελέτες in vitro δείχνουν ότι οι ChE-I μπορούν να διεγείρουν τη συσσώρευση αμιλοειδούς και τον σχηματισμό ινιδίων: μια επιπλέον δυνατότητα παρεμβολής στον σχηματισμό αμιλοειδούς πιθανόν να είναι η αναστολή της λεγόμενης μορφής G1 της ChE, αναστολή η οποία συσχετίζεται θετικά με την πυκνότητα του αμιλοειδούς. Πιο πρόσφατα βρέθηκε ότι η χορήγηση ChE-I αυξάνει την αναλογία των προδρομικών μορφών πρωτεΐνης αμιλοειδούς (APP) στα αιμοπετάλια των ασθενών με νόσο Alzheimer. Μορφές APP με φαινομενικά μοριακά βάρη 130, 110 και 106 kd υπάρχουν στα ανθρώπινα αιμοπετάλια. Έχει αποδειχθεί ότι η νόσος Alzheimer συνδέεται ειδικά με μειωμένη αναλογία μορφών APP στα αιμοπετάλια. Τα στοιχεία αυτά αποτελούν τα πρώτα δημοσιευμένα ευρήματα στον άνθρωπο που να δείχνουν την πιθανή επίδραση των ChE-I στη διακίνηση της APP ή στην επεξεργασία της στα περιφερικά κύτταρα: η θεραπεία με donepezil αυξάνει την αναλογία των ισομορφών APP (Polinsky 1998, Corey-Bloom et al. 1998).

Στοιχεία από πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι η ριβαстиγμίνη είναι ισχυρότερος αναστολέας ακετυλοχολινεστεράσης στον φλοιό και στον ιππόκαμπο, τις περιοχές του εγκεφάλου που προσβάλλονται ισχυρότερα από τη νόσο (Tariot et al. 2000). Μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες έχουν διεξαχθεί στις Η.Π.Α., τον Καναδά, την Ευρώπη, την Αυστραλία και τη Νότια Αφρική.

Οι αναστολές χολινεστεράσης χρησιμοποιήθηκαν αρχικά για τη βελτίωση της μνήμης και της γνωσιακής ικανότητας, ενώ αργότερα δοκιμάστηκαν σε άλλους στόχους της θεραπείας της νόσου Alzheimer: τη βελτίωση του λειτουργικού επιπέδου και της ποιότητας ζωής του ασθενούς και του θεράποντα, με άλλα λόγια την τροποποίηση της συμπεριφορικής και της γνωσιακής κατάστασης με κλινικώς σημαντικό τρόπο (Doody et al. 2001, Davies et al. 1976, Ballard 2002).

Ριβαστιγμίνη

Η τρυγική ριβαστιγμίνη είναι ένας καρβαμικός ψευδο-μη αναστρέψιμος αναστολέας της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE) και της βουτυρυλοχολινεστεράσης (BuChE) που εκτελεί επιλεκτική αναστολή στο κεντρικό νευρικό σύστημα, όπως διαπιστώθηκε με

βάση τη δραστηριότητα χολινεστεράσης (ChE) στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Τα φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά της ριβαστιγμίνης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Η ριβαστιγμίνη διατίθεται σε κάψουλες και διαλύματα για χορήγηση από του στόματος και απορροφάται γρήγορα μετά από χορήγηση από το στόμα σε υγιείς ενήλικες: στους ασθενείς με νόσο Alzheimer δεν διαπιστώθηκε διαφορά ανάλογα με την ηλικία. Η λήψη ριβαστιγμίνης με την τροφή επιβραδύνει την απορρόφηση και αυξάνει την ανεκτικότητα, δεδομένου ότι οι γαστρεντερικές παρενέργειες συνδέονται με υψηλά επίπεδα φαρμάκου στο πλάσμα. Η ριβαστιγμίνη δεσμεύεται σε εστερασικά και ιονικά σημεία στην AChE, γεγονός που αποτρέπει τον μεταβολισμό της Ach από το ένζυμο, αλλά αποσυνδέεται πιο αργά απ' ότι η AChE («ψευδο-μη αναστρέψιμη» δράση). Μεταβολίζεται από την AChE και την BuChE στη σύναψη και αποβάλλεται σχεδόν πλήρως 24 ώρες μετά τη χορήγηση, κυρίως μέσω της νεφρικής οδού (Williams et al. 2003). Η ύπαρξη σημαντικών φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων δεν είναι πιθανή επειδή η πρωτεϊνική δέσμευση της ριβαστιγμίνης είναι χαμηλή και το φάρμακο δεν μεταβολίζεται μέσω του ηπατικού συστήματος CYP, όπως οι άλλοι δύο ChE-I, donepezil και γαλανταμίνη. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικώς σημαντικές αλληλεπιδράσεις με 22 κατηγορίες συγχορηγούμενων φαρμάκων, με βάση συγκεντρωμένα στοιχεία RCT (Grossberg et al. 2000). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στις κλινικές δοκιμές ήταν κυρίως χολινομιμητικά γαστρεντερικά συμπτώματα κατά τη φάση τιτλοδότησης, όπως ναυτία (17%-48%), έμετος (16%-27%) και διάρροια (11%-17%), και περιορίστηκαν με τη βραδεία αύξηση της δόσης (κάθε μήνα) στην κλινική πρακτική και με τη λήψη με την τροφή. Ο χολινομιμητικός θεωρητικός κίνδυνος βραδυκαρδίας, ιδίως στους ηλικιωμένους ασθενείς, δεν παρατηρήθηκε στις κλινικές δοκιμές ως σημαντική επίπτωση στην καρδιακή λειτουργία. Οι παρενέργειες στο κεντρικό νευρικό σύστημα ήταν η κεφαλαλγία (19%) και η ζάλη (20%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πιο κοινές στα άτομα που λαμβάνουν υψηλότερες δόσεις με εξαναγκασμένη τιτλοδότηση και επηρεάζουν κυρίως το σύστημα G1: κατά κανόνα, τα άτομα που εμφανίζουν οποιαδήποτε παρενέργεια φθάνουν σε ποσοστό 13% περίπου, με πολύ χαμηλότερη συχνότητα κατά τη φάση συντήρησης. Οι περιφερικές παρενέργειες G4, όπως η μυϊκή δεσμιδωση και οι σπασμοί, είναι σπάνιες (Desai et al. 2005). Μια μεγάλη μετα-

Πίνακας 1: Φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά της ριβαστιγμίνης

Φαρμακοκινητική ημιπερίοδος ζωής	1,5 h	Φαρμακοδυναμική ημιπερίοδος ζωής	10 h	Tmax	0,5- 2 h
Βιοδιαθεσιμότητα	36%	Πρωτεϊνική δέσμευση	40%	Μεταβολισμός από το σύστημα CYP	Όχι
Απέκκριση	Νεφρική	Δόση έναρξης	1,5 mg δις ημερησίως	Μέγιστη δόση	6 mg δις ημερησίως
Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις	Όχι	AChE G1	Ναι	AChE G4	Ναι

ανάλυση 16 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών κατέγραψε την ανεκτικότητα στους αναστολείς AChE (Lancett KL et al. 2003). Το ποσοστό απόσυρσης λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν υψηλότερο με τον αναστολέα AChE έναντι του εικονικού φαρμάκου, αλλά ήταν μόλις 14% στους αποδέκτες ριβασιτιγμίνης έναντι 12% συνολικά. Μελέτες άμεσης σύγκρισης της donepezil με τη ριβασιτιγμίνη (Wilkinson et al. 2002) έδειξαν ανεκτικότητα παρόμοια με αυτή που βρέθηκε στην παραπάνω μετα-ανάλυση και τη διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη δοκιμή Exceed (Bullock R et al. 2005). Περισσότεροι ασθενείς με ριβασιτιγμίνη απ' ότι με donepezil ανέφεραν «οποιοδήποτε ανεπιθύμητο συμβάν» στη διάρκεια της φάσης τιτλοδότησης διάρκειας 4-14 εβδομάδων (82,0% και 64,7% αντίστοιχα). Το υψηλότερο ποσοστό ανεπιθύμητων συμβάντων στην ομάδα της ριβασιτιγμίνης κατά τη φάση τιτλοδότησης φαίνεται ότι οφείλεται σε αυξημένο – έναντι της donepezil – ποσοστό ναυτίας (32,9% έναντι 15,2%) και έμετου (27,9% έναντι 5,8%). Στη φάση συντήρησης (εβδομάδες 17-104), τα ποσοστά ανεπιθύμητων συμβάντων στις δύο ομάδες ήταν παρόμοια (78,7% για την ομάδα της ριβασιτιγμίνης και 76,9% για την ομάδα της donepezil). Το ποσοστό πρόωρης διακοπής λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν υψηλότερο στην ομάδα της ριβασιτιγμίνης κατά τη φάση τιτλοδότησης (14,1% έναντι 7,0% για τη donepezil) αλλά παρόμοια στη φάση συντήρησης (17,9% έναντι 14,1% για τη donepezil). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των ασθενών υπό ριβασιτιγμίνη και υπό donepezil ως προς τον αριθμό των σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων (ΣΑΣ) και των ΣΑΣ που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας. Επειδή τα ανεπιθύμητα συμβάντα συνδέονται με τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα, αυτή τη στιγμή βρίσκονται υπό ανάπτυξη δερματικά επιθέματα ριβασιτιγμίνης με καλύτερη ανεκτικότητα και αντίστοιχη βιοδιαθεσιμότητα και αποτελεσματικότητα.

Χολινεστεράσες

Όσον αφορά στις χολινεστεράσες, η ριβασιτιγμίνη είναι η μοναδική ουσία που αναστέλλει τη διάσπαση της Ach τόσο από την AChE όσο και από την BuChE (Clegg et al. 2001, Wolfson et al. 2002), με αναστολή των ενζυμικών ισομορφών G1 και G4 (Eskander et al. 2005). Η AChE εντοπίζεται κυρίως στους νευρώνες και η BuChE στα νευρογλοιακά κύτταρα, ενώ η δραστηριότητα της δεύτερης είναι πιο γενική και λιγότερο καλώς κατανοητή από τη δραστηριότητα της AChE που εστιάζεται κυρίως στην υδρόλυση της ακετυλοχολίνης. Η δραστηριότητα της BuChE εντοπίζεται σε όλες τις περιοχές του ΚΝΣ που νευρώνονται από χολινεργικά νεύρα και, παρότι αντιστοιχεί μόνο στο 10% της δραστηριότητας της AChE στον φυσιολογικό εγκέφαλο, με την επιδείνωση της νόσου στον εγκέφαλο των ασθενών με Alzheimer αυξάνεται κατά 40%-90%, με παράλληλη μείωση της AChE μέχρι και κατά 45%. Η AChE και η BuChE υπάρχουν σε πολλές μοριακές ισομορφές και στον φυσιολογικό εγκέφαλο οι σφαιριδιακές μορφές τεσσάρων καταλυτικών μονάδων (G4) είναι πιο κοινές, ενώ ακολουθεί η μορφή G1. Στον εγκέφαλο των ασθενών, η σφαιριδιακή μορφή G1 επικρατεί καθώς προχωρά η νόσος και ελαττώνονται τα επίπεδα της G4, ενώ πολλά στοιχεία δείχνουν ότι η δραστηριότητα της BuChE είναι πιο σημαντική απ' ότι της AChE σε ασθενείς με άνοια μέτριου έως σοβαρού βαθμού (Tasker et al. 2005).

Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές

Πολλές μεγάλες διπλές τυφλές δοκιμές με έλεγχο εικονικού φαρμάκου έχουν δείξει ότι η θεραπεία με αναστολείς χολινεστεράσης επιτυγχάνει σημαντικές βελτιώσεις στη γνωσιακή, τη λειτουργική και τη συνολική απόδοση των ασθενών με νόσο Alzheimer (Cummings et al. 1996), ενώ προκαταρκτικά στοιχεία δείχνουν επίσης ότι η θεραπεία μπορεί να αποδειχθεί ωφέλιμη στην αντιμετώπιση συμπεριφορικών και ψυχιατρικών συμπτωμάτων και διαταραχών (Minger et al. 2000, Weinstock 1999, Giacobini 2000). Παρά τις ενδείξεις από τις κλινικές μελέτες και την κλινική εμπειρία που συγκεντρώθηκε έκτοτε, η διχογνωμία σχετικά με την αποτελεσματικότητα των ChEI συνεχίζεται.

Έχουν διεξαχθεί τέσσερις διπλές τυφλές μελέτες με έλεγχο εικονικού φαρμάκου με διάρκεια θεραπείας 13 έως 26 εβδομάδων (Πίνακας 2). Οι συμμετέχοντες σε όλες τις δοκιμές ταξινομήθηκαν ως πάσχοντες από πιθανή νόσο Alzheimer ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας. Όλες οι μελέτες είχαν τρία σκέλη θεραπείας, στα οποία συγκρίθηκαν διάφορες δοσολογίες ριβασιτιγμίνης με το εικονικό φάρμακο. Δύο δοκιμές (Corey-Bloom et al. 1998, Rosler et al. 1999) είχαν ομάδες θεραπείας με δόσεις 1-4 και 6-12 mg/ημέρα (μελέτες προσαρμοσμένων δόσεων) ενώ μία μελέτη περιλάμβανε δόσεις 4 και 6 mg/ημέρα (Spiegel et al. 1991). Μέχρι το τέλος της περιόδου παρακολούθησης, οι μέσες δόσεις ήταν παρόμοιες στις δύο μελέτες προσαρμοσμένων δόσεων: 3,7 και 10,4 mg/ημέρα για τις δύο ομάδες στη μία μελέτη (Rosler et al. 1999) και 3,5 και 9,7 mg/ημέρα για τις δύο ομάδες στην άλλη μελέτη (Corey-Bloom et al. 1998). Η τελευταία μελέτη (Forettle et al. 1999) συνέκρινε τα αποτελέσματα μιας αγωγής δύο δόσεων την ημέρα με μια αγωγή τριών δόσεων την ημέρα με μέσες δόσεις 9,6 και 10,1 mg/ημέρα αντίστοιχα. Οι δοκιμές ήταν όλες πολυκεντρικές, με συνολικό μέγεθος δείγματος που κυμαινόταν από 114 μέχρι 725 συμμετέχοντες. Οι δοκιμές έχουν δείξει στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ του δραστικού και του εικονικού φαρμάκου στις νευροψυχολογικές κλίμακες, τόσο αυτές που αφορούν στη γενική κλινική κατάσταση κατά την εκτίμηση του κλινικού ιατρού όσο και στις κλίμακες καθημερινής διαβίωσης. Στη μελέτη των Corey-Bloom και συνεργατών (Corey-Bloom et al. 1998), οι συμμετέχοντες στην ομάδα υψηλής δόσης έδειξαν μέση μεταβολή κατά 3,78 μονάδες μικρότερη από τη μείωση στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, σύμφωνα με την κλίμακα ADAS-Cog. Η μελέτη ανέφερε μια στατιστικώς σημαντική διαφορά στην κλίμακα MMSE μεταξύ της ομάδας θεραπείας υψηλής δόσης και της ομάδας εικονικού φαρμάκου, με βελτίωση στην ομάδα υψηλής δόσης κατά 0,30 μονάδες, έναντι μιας μείωσης κατά -0,79 μονάδες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στην κλίμακα CIBIC-Plus, οι ερευνητές ανέφεραν μέση διαφορά 0,29 μονάδων μεταξύ της ομάδας υψηλής δόσης και της ομάδας εικονικού φαρμάκου. Στην κλίμακα GDS, η βαθμολογία της ομάδας υψηλής δόσης μειώθηκε κατά 0,19 μονάδες λιγότερο απ' ότι της ομάδας εικονικού φαρμάκου. Τέλος, στην κλίμακα PDS, η μελέτη έδειξε στατιστικώς σημαντική διαφορά 3,38 μονάδων μεταξύ των ομάδων ριβασιτιγμίνης 6-12 mg/ημέρα και της ομάδας εικονικού φαρμάκου. Η μελέτη των Agid και συνεργατών (Agid et al. 1998) συνέκρινε δύο ομάδες σταθερής δόσης (4 και 6 mg/ημέρα) με εικονικό φάρμακο και δεν παρατήρησε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων

Πίνακας 2. Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές της ριβαστιγμίνης

Μελέτη	Αριθμός ασθενών	Διάρκεια/δόσεις	Αποτελέσματα	Τιμή p έναντι εικονικού φαρμάκου
Corey-Bloom et al., 1998 (36)	699 (κέντρα: 22)	26 εβδομάδες 1-4 mg/ημέρα	ADAS-Cog 2,36 (3,13 έως -1,59) MMSE - 0,34 CIBIC-plus 0,23 (0,07 έως 0,39) GDS - 0,16 (-0,25 έως -0,07) PDS 5,15 (-6,52 έως -3,86)	
		26 εβδομάδες 6-11 mg/ημέρα	ADAS-Cog 0,31 (1,08 έως -0,46) MMSE 0,30 CIBIC-plus 0,20 (0,04 έως 0,36) GDS -0,13 (-0,22 έως -0,04)	<0,001 < 0,05 <0,01 <0,03
		26 εβδομάδες εικονικό φάρμακο	PDS -1,52 (-2,85 έως -0,19) ADAS-Cog 4,09 (4,86 έως 3,32) MMSE - 0,79 CIBIC-plus 0,49 (0,33 έως 0,65) GDS -0,32 (-0,41 έως -0,23) PDS -4,90 (-6,22 έως -3,58)	<0,001
Agid et al., 1998 (xx)	402 (κέντρα: 54)	13 εβδομάδες 4 mg/ημέρα	MMSE 0,0 ± 3,3 NOSGER (μνήμη) 0,7 ± 2,8 NOSGER (IADL) 0,0 ± 3,3	
		13 εβδομάδες 6 mg/ημέρα	MMSE 0,0 ± 3,1 NOSGER (μνήμη) 0,2 ± 2,4 NOSGER (IADL) -0,7 ± 3,5	Δεν αναφέρθηκε
		13 εβδομάδες εικονικό φάρμακο	MMSE -0,0 ± 2,6 NOSGER (μνήμη) 0,0 ± 3,4 NOSGER (IADL) -0,2 ± 3,3	

Forette et al., 1999 (38)	114 (κέντρα: 11)	18 εβδομάδες δις ημερησίως, μέση δόση 9,6 mg/ημέρα	ADAS-Cog -2,6 NOSGER (μήμη) -0,7 ± 2,9	M,Σ, (0,054) 0,037
		18 εβδομάδες τρις ημερησίως, μέση δόση 10,1 mg/ημέρα	ADAS-Cog 0,41 NOSGER (μήμη) -1,0 ± 2,7	M,Σ, 0,014
		18 εβδομάδες εικονικό φάρμακο	ADAS-Cog 2,0 NOSGER (μήμη) 1,3 ± 3,7	
Rosler et al., 1999 (37)	725 (κέντρα: 22)	26 εβδομάδες 1-4 mg/ημέρα	ADAS-Cog 1,37 (2,27 έως 0,53) MMSE -0,62 (-1,05 έως -0,15) CIBIC-plus 4,24 (4,02 έως 4,38) GDS -0,22 (-0,3 έως -0,1) PDS -3,37 (-4,99 έως -1,61)	
		26 εβδομάδες 6-11 mg/ημέρα	ADAS-Cog -0,26 (0,66 έως -1,06) MMSE 0,21 (-0,24 έως 0,64) CIBIC-plus 3,91 (3,71 έως 4,09) GDS -0,06 (-0,2 έως -0,0) PDS 0,05 (-1,57 έως 1,77)	0,011 <0,05 <0,001 <0,05 0,07
		26 εβδομάδες εικονικό φάρμακο	ADAS-Cog 1,34 (2,19 έως 0,41) MMSE -0,47 (-0,96 έως -0,04) CIBIC-plus 4,38 (4,22 έως 4,58) GDS -0,26 (-0,4 έως -0,2) PDS -2,18 (-3,91 έως -0,49)	

θεραπείας και εικονικού φαρμάκου στη μέτρηση γνωσιακών και λειτουργικών αποτελεσμάτων. Συγκεκριμένα, στην κλίμακα NOSGER, η μελέτη συνέκρινε δύο διαφορετικές δοσολογικές ομάδες με εικονικό φάρμακο. Δεν αναφέρθηκαν τιμές p για αυτή τη μέτρηση, αλλά η ομάδα ριβασιτιγμίνης υψηλής δόσης (6-12 mg/ημέρα) φαίνεται ότι παρουσιάζει μέση βελτίωση στην απόδοση μνήμης και IADL (μέση διαφορά -0,2 και -0,5 αντίστοιχα). Στη μελέτη που σχεδίασαν οι Forette και συνεργάτες (Forette et al. 1999), οι ασθενείς που λάμβαναν ριβασιτιγμίνη δις ημερησίως παρουσίασαν μεγαλύτερη βελτίωση στην κλίμακα αξιολόγησης συνολικής λειτουργίας CIBIC-Plus απ' ότι αυτοί που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Η έκταση της θεραπείας ήταν μεγάλη: 57% ποσοστό ανταπόκρισης στην ομάδα ριβασιτιγμίνης δις ημερησίως έναντι 16% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Οι βαθμολογίες ADAS-Cog βελτιώθηκαν επίσης στους ασθενείς που λάμβαναν ριβασιτιγμίνη δις ημερησίως σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, αλλά η βελτίωση δεν έφθασε σε

στατιστικώς σημαντικό επίπεδο (p=0,054). Επιπλέον, η ριβασιτιγμίνη πέτυχε σημαντική βελτίωση στις παραμέτρους μνήμης της κλίμακας NOSGER. Η μελέτη αυτή έδειξε μια βελτίωση στη συνολική λειτουργία όπως αυτή αξιολογείται από τον ιατρό (CIBIC-plus), τη λειτουργία σύμφωνα με ψυχομετρικές δοκιμασίες (ADAS-Cog) και τις καθημερινές δραστηριότητες όπως αυτές αξιολογούνται από τον θεράποντα (NOSGER), αλλά το μέγεθος των δειγμάτων ήταν πολύ μικρό (<30 συμμετέχοντες σε κάθε ομάδα) και δεν αναφέρονται στοιχεία για τους υπολογισμούς στατιστικής ισχύος. Στη μελέτη των Rosler et al. (Rosler et al. 1999), η βαθμολογία ADAS-Cog βελτιώθηκε στους ασθενείς της ομάδας υψηλών δόσεων σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (p<0,05). Σημαντικά μεγαλύτερος αριθμός ασθενών στην ομάδα υψηλών δόσεων βελτιώθηκε κατά 4 μονάδες ή περισσότερο απ' ότι στην ομάδα εικονικού φαρμάκου [24% (57/242) έναντι 16% (39/238)]. Η συνολική λειτουργική ικανότητα, σύμφωνα με την κλίμακα

CIBIC-plus, ήταν σημαντικά βελτιωμένη στους ασθενείς της ομάδας υψηλών δόσεων σε σύγκριση με όσους έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p > 0,001$), ενώ σημαντικά περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα υψηλών δόσεων εμφάνισαν βελτίωση απ' ό,τι στην ομάδα εικονικού φαρμάκου [37% (80/219) έναντι 20% (46/230)]. Η μέση βαθμολογία στην κλίμακα προϊούσας επιδείνωσης βελτιώθηκε σε σχέση με τις αρχικές τιμές στην ομάδα υψηλών δόσεων και μειώθηκε στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στις κλίμακες GDS και MMSE, οι ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο επιδεινώθηκαν κατά 0,47 μονάδες ως προς την αρχική τιμή στην MMSE και όσοι έλαβαν ριβασιτιμίνη 6-12 mg/ημέρα βελτιώθηκαν κατά 0,21 μονάδες στην ανάλυση σκοπού θεραπείας ("intention-to-treat"). Συνοψίζοντας, στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας 6-12 mg/ημέρα (μέση δόση ~ 10 mg/ημέρα) και εικονικού φαρμάκου αναφέρθηκαν στις δύο από τις τρεις δημοσιευμένες δοκιμές οι οποίες περιλάμβαναν αποτελέσματα στις κλίμακες ADAS-Cog και MMSE. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα στις ομάδες θεραπείας χαμηλών δόσεων στις μελέτες αυτές. Και οι δύο (Corey-Bloom et al. 1998, Roster et al. 1999) δημοσιευμένες μελέτες που περιλάμβαναν την κλίμακα CIBIC-plus ως μέτρο συνολικής αποτελεσματικότητας ανέφεραν στατιστικώς σημαντική βελτίωση στους ασθενείς υψηλών δόσεων (6-12 mg/ημέρα) σε σύγκριση με τους ασθενείς εικονικού φαρμάκου. Μία μελέτη ανέφερε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών υψηλών δόσεων απ' ό,τι ασθενών εικονικού φαρμάκου με «επιτυχή» αξιολόγηση CIBIC, δηλαδή βαθμολογία 1 ή 2 στην κλίμακα. Οι ίδιες δοκιμές (Corey-Bloom et al. 1998, Rosler et al. 1999) βρήκαν στατιστικώς σημαντική βελτίωση στην κλίμακα GDS στους συμμετέχοντες που έλαβαν 6-12 mg/ημέρα ριβασιτιμίνης σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι ίδιες μελέτες χρησιμοποίησαν την κλίμακα PDS (Progressive Deterioration Scale) ως μέτρο της λειτουργικής έκβασης. Μία από αυτές βρήκε στατιστικώς σημαντική βελτίωση στους συμμετέχοντες που έλαβαν 6-12 mg/ημέρα ριβασιτιμίνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ενώ η δεύτερη ανέφερε ότι στατιστικώς σημαντικά υψηλότερο ποσοστό αυτών των συμμετεχόντων υψηλών δόσεων απ' ό,τι συμμετεχόντων εικονικού φαρμάκου εμφάνισε βελτίωση 10% τουλάχιστον.

Άμεσες συγκρίσεις φαρμάκων

Τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες σχεδιάστηκαν με σκοπό να συγκριθούν δύο ChE-I, η donepezil και η ριβασιτιμίνη (Fuschillo et al. 2001, Wilkinson et al. 2002, Bullock et al. 2005). Στη μελέτη των Fuschillo et al., μια μελέτη ενός κέντρου με 27 μόνο συμμετέχοντες, οι ασθενείς στην ομάδα της donepezil έλαβαν 5 mg/ημέρα και οι ασθενείς στην ομάδα της ριβασιτιμίνης έλαβαν 1,5 mg/ημέρα επί 1 εβδομάδα, δόση που αυξήθηκε κάθε εβδομάδα σε βήματα του 1,5 mg μέχρι τα 6-9 mg/ημέρα, με διάρκεια θεραπείας 30 εβδομάδων. Στη μελέτη των Wilkinson et al., οι ασθενείς στην ομάδα της donepezil έλαβαν 5 mg/ημέρα επί 28 ημέρες, που ακολουθήθηκε από αγωγή 10 mg/ημέρα, ενώ οι ασθενείς στην ομάδα της ριβασιτιμίνης έλαβαν αρχικά 1,5 mg δις ημερησίως επί 14 ημέρες, κατόπιν 3 mg δις ημερησίως επί 14 ημέρες, στη συνέχεια 4,5 mg δις ημερησίως επί 14 ημέρες και τέλος – εφόσον το φάρ-

μακο ήταν ανεκτό – 6 mg δις ημερησίως. Η μελέτη ήταν πολυκεντρική (19 κέντρα) με 112 συμμετέχοντες, και ήταν ανοικτή (οι συμμετέχοντες γνώριζαν ποιο φάρμακο έπαιρναν), με διάρκεια θεραπείας 12 εβδομάδων. Σχετικά με τα μέτρα της γνωσιακής ικανότητας, και οι δύο μελέτες δείχνουν ότι η θεραπεία της ριβασιτιμίνης (1,5-2 mg/ημέρα) επιτυγχάνει μεγαλύτερη βελτίωση απ' ό,τι η θεραπεία με 5 mg/ημέρα donepezil, αλλά οι τάσεις αυτές είναι μικρές, δεν έχουν εξεταστεί ως προς τη στατιστική σημαντικότητα και πιθανόν να οφείλονται στις διαφορές των δόσεων. Τα ποσοστά ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν υψηλότερα στους συμμετέχοντες στις ομάδες της ριβασιτιμίνης απ' ό,τι στις ομάδες της donepezil και περισσότερο συμμετέχοντες αποσύρθηκαν λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων στις ομάδες της ριβασιτιμίνης. Οι διαφορές αυτές πιθανόν να εξαρτώνται εν μέρει από τις αναφερθείσες δόσεις. Πρόσφατα, οι Bullock et al. (Bullock et al. 2005) σχεδίασαν μια διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη πολυκεντρική διεθνή δοκιμή με στόχο την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ανεκτικότητας της θεραπείας με αναστολείς χολινεστεράσης σε ασθενείς με μέτρια ή μέτρια προς σοβαρή νόσο Alzheimer για μια περίοδο 2 ετών. Ο αριθμός των τυχαιοποιημένων ασθενών ήταν 994. Η διάρκεια της περιόδου τιτλοδότησης ήταν 16 εβδομάδες. Η ομάδα ριβασιτιμίνης ξεκίνησε με 3 mg/ημέρα και η δόση αυξήθηκε κατά 3 mg/ημέρα σε διαστήματα 4 εβδομάδων, μέχρι τη μέγιστη δόση των 12 mg/ημέρα. Η ομάδα της donepezil έλαβε 5 mg/ημέρα στις εβδομάδες 1-8 και 10 mg/ημέρα στη συνέχεια. Μετά την περίοδο τιτλοδότησης 16 εβδομάδων, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία συντήρησης στη μέγιστη ανεκτή δόση. Η μελέτη έδειξε ότι η θεραπεία με αναστολέα χολινεστεράσης μπορεί να προσφέρει διαρκές θεραπευτικό όφελος στους ασθενείς με μέτρια νόσο και παρότι και τα δύο φάρμακα απέδωσαν παρόμοιο όφελος στη γνωσιακή λειτουργία και τη συμπεριφορά, η ριβασιτιμίνη μπορεί να αποδώσει μεγαλύτερο όφελος στις δραστηριότητες καθημερινής διαβίωσης και συνολικής λειτουργίας.

Μακροχρόνιες μελέτες

έπάρχουν και άλλα στοιχεία από μελέτες χωρίς τυχαιοποίηση ή διπλή τυφλή θεραπεία: ανοικτές μελέτες προέκτασης. Οι μελέτες αυτές στρατολόγησαν ασθενείς που είχαν συμμετάσχει σε μια τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη με έλεγχο εικονικού φαρμάκου, φάσης III, οι οποίοι συνέχισαν με ανοικτή θεραπεία (Πίνακας 3).

Οι Farlow et al. (Farlow et al. 2000) δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μιας μελέτης «καθυστερημένης έναρξης» διάρκειας 52 εβδομάδων με τη ριβασιτιμίνη, στην ήπια έως μέτρια νόσο Alzheimer. Για τις πρώτες 26 εβδομάδες, οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο ή ριβασιτιμίνη. Στη συνέχεια, όλοι οι ασθενείς μπορούσαν να συνεχίσουν με ανοικτή θεραπεία ριβασιτιμίνης επί 26 ακόμη εβδομάδες. Παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά 5,7 μονάδων στην κλίμακα ADAS-Cog για τους ασθενείς που συνέχισαν τη θεραπεία με ριβασιτιμίνη επί 52 εβδομάδες ($p < 0,001$) σε σύγκριση με την προβλεπόμενη μείωση για την περίπτωση που δεν είχαν λάβει θεραπεία, η οποία υπολογίστηκε με ένα στατιστικό μοντέλο. Επιπλέον, οι ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο για τις πρώτες 26 εβδομάδες και κατόπιν πέρασαν σε θεραπεία ριβασιτιμίνης για τις εβδομάδες 27-

Πίνακας 3: Μακροχρόνιες μελέτες με τη ριβασπιγμίνη

Μελέτη	Χρόνος	Σχεδιασμός μελέτης	Στόχοι
Farlow et al (e)	Στοιχεία 1 έτους	Προέκταση ανοικτής θεραπείας διάρκειας 26 εβδομάδων σε μια μελέτη 26 εβδομάδων με έλεγχο εικονικού φαρμάκου (n = 533)	ADAS-cog: σημαντική βελτίωση κατά 5,7 μονάδες σε σύγκριση με την προβλεπόμενη μείωση με το εικονικό φάρμακο στις 52 εβδομάδες (τέλος της προέκτασης ανοικτής θεραπείας)
Grossberg et al (f)	Στοιχεία 2 ετών	Μετα-ανάλυση δύο προεκτάσεων ανοικτής θεραπείας σε τέσσερις μελέτες με έλεγχο εικονικού φαρμάκου, με συνολική διάρκεια 104 εβδομάδων (n = 2010)	ADAS-cog: μείωση κατά 4-5 μονάδες μικρότερη από την υπολογιζόμενη για την περίπτωση που οι ασθενείς δεν είχαν λάβει θεραπεία
Small et al (g)	Στοιχεία 5 ετών	Μετα-ανάλυση δύο προεκτάσεων ανοικτής θεραπείας σε τέσσερις μελέτες με έλεγχο εικονικού φαρμάκου, με συνολική διάρκεια 260 εβδομάδων (n = 2010)	ADAS-cog: μέση ετήσια μείωση κατά 3,9 μονάδες. Οι ασθενείς που συνέχισαν να λαμβάνουν ριβασπιγμίνη επί 5 έτη εμφάνισαν μείωση κατά 20 μονάδες μικρότερη από την υπολογιζόμενη βάσει μοντέλου για τους ασθενείς χωρίς θεραπεία MMSE: μέση ετήσια μείωση κατά 1,7 μονάδες. Οι ασθενείς που συνέχισαν να λαμβάνουν ριβασπιγμίνη επί 5 έτη εμφάνισαν μείωση κατά 7 μονάδες μικρότερη από την υπολογιζόμενη βάσει μοντέλου για τους ασθενείς χωρίς θεραπεία

52 δεν «πρόλαβαν» αυτούς που λάμβαναν ριβασπιγμίνη από την αρχή της δοκιμής (διαφορά 1,4 μονάδων στην κλίμακα ADAS-Cog).

Βρέθηκε ότι τα αποτελέσματα της ριβασπιγμίνης στη γνωσιακή ικανότητα παραμένουν επί 2 χρόνια, σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση 2010 ασθενών με νόσο Alzheimer που συμμετείχαν σε τέσσερις μελέτες διάρκειας 26 εβδομάδων με έλεγχο εικονικού φαρμάκου, ακολουθούμενες από προεκτάσεις ανοικτής θεραπείας (Grossberg et al. 2004). Οι ασθενείς που συνέχισαν τη θεραπεία ριβασπιγμίνης για διάστημα έως και 2 ετών εμφάνισαν κατά 4-5 μονάδες μικρότερη μείωση στην κλίμακα ADAS-Cog, σε σύγκριση με την προβλεπόμενη μείωση στην περίπτωση που θα είχαν παραμείνει χωρίς θεραπεία. Τα συμπεράσματα αυτά βασίζονται στη σύγκριση των πραγματικών κλινικών μεταβολών που μετρήθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει ριβασπιγμίνη σε μελέτες ανοικτής θεραπείας, με

τις υποθετικές κλινικές μεταβολές που προκύπτουν από την πρόβλεψη της βαθμολογίας των ίδιων ασθενών στην περίπτωση που θα είχαν παραμείνει χωρίς θεραπεία, με τη χρήση ενός μοντέλου εξαρτώμενου από τις αρχικές βαθμολογίες το οποίο προέκυψε από στοιχεία σε έναν πληθυσμό απόμων με νόσο Alzheimer που δεν είχαν λάβει θεραπεία (Grossberg et al. 2004).

Πιο πρόσφατα, αυτή η μετα-ανάλυση (Grossberg et al. 2004) «ενημερώθηκε» με στοιχεία από τους ασθενείς που συνέχισαν τη θεραπεία μέχρι και τα 5 έτη (Small et al. 2005). Πρόκειται για τη μεγαλύτερη χρονική περίοδο για την οποία διατίθενται στοιχεία αποτελεσματικότητας για οποιονδήποτε ChE-I μέχρι σήμερα. Παρότι μόνο 83 ασθενείς συνέχισαν να πληρούν τις προϋποθέσεις της μελέτης στα 5 έτη, τα στοιχεία που προέκυψαν θεωρούνται χρήσιμα, δεδομένου ότι οι περισσότεροι ασθενείς συνήθως διακόπτουν τη θεραπεία με ChE-I μετά από κάποιον χρόνο

(Bullock et al. 2005). Οι μέσες αρχικές βαθμολογίες MMSE και ADAS-Cog στις μελέτες με έλεγχο εικονικού φαρμάκου ήταν 19,3 και 24,6 αντίστοιχα. Οι μέσες τιμές MMSE και ADAS-Cog για τους ασθενείς που συνέχισαν τη θεραπεία ριβαстиγμίνης επί 5 έτη ήταν 12,7 και 36,8 (που αντιστοιχούν σε «μέτρια» νόσο) (Small et al. 2005). Οι ασθενείς που συνέχισαν τη θεραπεία ριβαстиγμίνης επί 5 χρόνια εμφάνισαν μέση μείωση 1,7 μονάδων κατ' έτος στην κλίμακα MMSE ή 3,9 μονάδων κατ' έτος στην ADAS-Cog. Αυτές οι τιμές μείωσης ήταν μικρότερες από αυτές που προβλέπονταν από μοντέλα εξαρτώμενα από τις αρχικές τιμές για τους ασθενείς χωρίς θεραπεία, και μικρότερες από αυτές που αναφέρονται στη βιβλιογραφία για τους ασθενείς που δεν λαμβάνουν θεραπεία (Bullock et al. 2005).

Εργασίες συστηματικής ανασκόπησης

Τα τελευταία χρόνια έχουν δημοσιευτεί πολλές εργασίες ανασκόπησης με αντικείμενο τη θεραπεία της νόσου Alzheimer, και ιδιαίτερα τη χρήση της ριβαстиγμίνης. Εδώ αναφέρουμε τις πιο σημαντικές συστηματικές εργασίες, με μεγάλη αξιοπιστία λόγω της τυποποιημένης μεθοδολογίας επιλογής των προς ανάλυση μελετών.

Το πρόγραμμα Health Technology Assessment (HTA) (Loveman et al. 2006) δημοσίευσε πρόσφατα μια μελέτη όπου παρουσιάζονται τα καλύτερα στοιχεία για την κλινική αποτελεσματικότητα και σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας για τη donepezil, τη ριβαстиγμίνη και τη γαλανταμίνη για την ήπια έως μέτρια νόσο Alzheimer και για τη μεμαντίνη για τη μέτρια έως σοβαρή νόσο Alzheimer. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι υπάρχουν στοιχεία από μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκαν κλίμακες μέτρησης γνωσιακής και συνολικής αποτελεσματικότητας, που δείχνουν ότι η ριβαстиγμίνη μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη στη νόσο Alzheimer, ιδίως στις υψηλές δόσεις (6-12 mg). Στις κλίμακες μέτρησης συνολικής αποτελεσματικότητας, διαπιστώθηκε όφελος μόνο με τις υψηλότερες δόσεις ριβαстиγμίνης. Η ριβαстиγμίνη, στις υψηλότερες δόσεις, φαίνεται επίσης ότι επηρεάζει θετικά τις κλίμακες μέτρησης λειτουργίας, αν και αυτό δεν έφτασε σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας. Τα ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν πιο κοινά στις υψηλότερες δόσεις ριβαстиγμίνης, αν και η θεραπεία γενικά συνοδεύεται από ναυτία και έμετο.

Η ομάδα Cochrane Collaboration (Birks et al. 2002) εξέτασε εργασίες που είχαν δημοσιευτεί μέχρι το 2000 ώστε να προσδιοριστεί η κλινική αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ριβαстиγμίνης για τους ασθενείς με νόσο Alzheimer. Εντοπίστηκαν επτά μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια συμπεριληφθεί στην εργασία ανασκόπησης και οι οποίες συμπεριλάμβαναν 3370 ασθενείς. Οι υψηλές δόσεις ριβαстиγμίνης (6 έως 12 mg ημερησίως) συνοδεύτηκαν από βελτίωση της γνωσιακής λειτουργίας κατά 2,1 μονάδες στη βαθμολογία ADAS-Cog σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και βελτίωση στις καθημερινές δραστηριότητες κατά 2,2 μονάδες με βάση την κλίμακα PDS στις 26 εβδομάδες. Στις χαμηλότερες δόσεις (4 mg ημερησίως ή λιγότερο), οι διαφορές ήταν προς την ίδια κατεύθυνση, αλλά ήταν στατιστικώς σημαντικές για τη γνωσιακή λειτουργία μόνο. Σημαντικές διαφορές στην κλίμακα CIBIC-Plus παρατηρήθηκαν στην 26^η εβδομάδα και όχι νωρίτερα. Πιο πρόσφατα, εξάλλου, η ομάδα Cochrane Collaboration (Birks 2006) αξιολόγησε τα αποτελέσματα της donepezil, της γαλανταμίνης και της ριβαстиγμίνης σε άτομα

με ήπια, μέτρια και σοβαρή άνοια λόγω της νόσου Alzheimer. Τα αποτελέσματα 10 τυχαιοποιημένων, διπλών τυφλών δοκιμών με έλεγχο εικονικού φαρμάκου έδειξαν ότι η θεραπεία επί 6 μήνες με donepezil, γαλανταμίνη ή ριβαстиγμίνη στη συνιστώμενη δόση για άτομα με νόσο Alzheimer πέτυχε τη βελτίωση της γνωσιακής λειτουργίας κατά 2,7 μονάδες κατά μέσο όρο (95% CI -3,0 έως -2,3, $p=0,00001$), στο μεσαίο εύρος της κλίμακας 70 σημείων ADAS-Cog. Οι κλινικοί ιατροί της μελέτης βαθμολόγησαν πιο θετικά τη συνολική κλινική κατάσταση στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία. Οφέλη από τη θεραπεία αυτή παρατηρήθηκαν επίσης στις μετρήσεις καθημερινής δραστηριότητας και συμπεριφοράς. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια για τους ασθενείς με σοβαρή άνοια, αν και τα στοιχεία είναι πολύ περιορισμένα – από δύο μόνο μελέτες.

Συμπεράσματα

Από την εποχή που ανακαλύφθηκε η σοβαρή προσυναπτική χολινεργική βλάβη στον εγκέφαλο των ασθενών με νόσο Alzheimer, πριν από 25 χρόνια, έχουν συγκεντρωθεί πολλά πειραματικά στοιχεία σχετικά με τη φύση, την έκταση και την κλινική αξία της αλλοίωσης αυτής. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι στη νόσο Alzheimer παρατηρούνται διάφορες ανωμαλίες σε πολλά συστήματα νευροδιαβιβαστών (ιδίως στα γλουταμινεργικά), οι κυριότερες από τις οποίες αφορούν στη σοβαρή βλάβη του χολινεργικού συστήματος με επιλεκτική απώλεια προσυναπτικών χολινεργικών νευρώνων που εκτείνονται μέχρι τον εγκεφαλικό φλοιό και τον ιππόκαμπο, που οδήγησαν στη λεγόμενη «χολινεργική υπόθεση». Κάποια από τα συμπτώματα της νόσου Alzheimer πιστεύεται ότι οφείλονται σε χολινεργική βλάβη, θεωρία που οδήγησε σε πολλές θεραπευτικές προσεγγίσεις που αποσκοπούν στην αποκατάσταση της χολινεργικής δραστηριότητας στο ΚΝΣ. Η πιο επιτυχημένη μέχρι σήμερα προσέγγιση περιλαμβάνει τη χρήση ChE-I οι οποίοι αυξάνουν την ποσότητα της ακετυλοχολίνης στη νευρωνική συναπτική σχισμή μέσω αναστολής του ενζύμου που τη διασπά, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της νευροδιαβίβασης: οι νεότερες ουσίες είναι επιλεκτικές, δρουν σε κεντρικό επίπεδο και εμφανίζουν ελαττωμένες παρενέργειες. Στον εγκέφαλο των ασθενών με νόσο Alzheimer παρατηρείται απώλεια γλουταμινεργικών πυραμιδικών νευρώνων, ενώ ο αριθμός των υποδοχέων γλουταμινικού παραμένει σταθερός (ιδίως του υποδοχέα του N-μεθυλο-D-ασπαρτικού, NMDA). Με βάση τα στοιχεία αυτά, προτάθηκε η θεραπευτική χρήση ουσιών που αναστέλλουν τους γλουταμινεργικούς υποδοχείς. Η μεμαντίνη, ένας αναστολέας NMDA, έχει εμφανίσει θετικά αποτελέσματα στη σοβαρή νόσο Alzheimer (Wilkinson et al. 2002) και σε συνδυασμό με τη ριβαстиγμίνη (Dantoine et al. 2006) και άλλα μόρια ChEI. Οι αναστολείς χολινεστεράσης και η μεμαντίνη είναι οι μόνες φαρμακολογικές θεραπείες της νόσου Alzheimer που έχουν εγκριθεί από την FDA.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής πρακτικής (Doody et al. 2001, Davies et al. 1976, Caltagirone et al. 2005) έχουν αναπτύξει τις θεραπευτικές ενδείξεις των RCT. Παραμένουν πολλά ανεπίλυτα προβλήματα ως προς τη μεταφορά πληροφοριών από τις πειραματικές συνθήκες στην κλινική πρακτική (Schneider 2006). Ένας περιορισμός των RCT στη νόσο Alzheimer είναι η μακρά διάρκεια της νόσου (πολυετής) έναντι της μικρής διάρκειας των κλινικών δοκιμών (εβδομάδες), με συνέπεια αυτές να μην προ-

σφέρουν μακροχρόνιες πληροφορίες για το αποτέλεσμα της θεραπείας.

Οι εκτιμήσεις τελικών σημείων RCT αποτελούν υποκατάστατα τελικά σημεία (π.χ. γνωσιακή βελτίωση στην κλίμακα ADAS-Cog στους 3-6 μήνες), που θεωρούνται έγκυρα υποκατάστατα των πραγματικών τελικών σημείων (π.χ. σταθεροποίηση ή πλήρους βελτίωσης των λειτουργιών του προσβεβλημένου ατόμου μακροπρόθεσμα). Επιπλέον, προκύπτουν οι συνήθεις αμφιβολίες για τα κριτήρια συμπεριληφής/αποκλεισμού από τις κλινικές δοκιμές: η επιλογή ενός πληθυσμού πολύ διαφορετικού από αυτόν της κλινικής πρακτικής, ιδίως ως προς τη συνοσηρότητα και την πολυθεραπεία.

Η αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών παρεμβάσεων είναι η δυνατότητα επαγωγής θετικών τροποποιήσεων στη φυσική πορεία της νόσου. Η φυσική πορεία της άνοιας χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένα συμβάντα που σχετίζονται με τη γνωσιακή και λειτουργική έκπτωση, αλλά η εκδήλωσή τους δεν μπορεί να προβλεφθεί στους μεμονωμένους ασθενείς καθώς διαφέρει σημαντικά μεταξύ ασθενών. Για τον λόγο αυτόν, είναι δύσκολο να γίνει αντιληπτή η μέτρια αποτελεσματικότητα των διαθέσιμων παρεμβάσεων στην άνοια, ή η μέτρησή της σε κλινικές κλίμακες. Επίσης, σε τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες, οι επιπτώσεις της ποικιλότητας αυτής – κατ' αναλογία προς τη λανθασμένη ταξινόμηση της έκθεσης ή/και της νόσου σε επιδημιολογικές μελέτες περιπτώσεων-μαρτύρων ή ομάδων – συνίστανται στην υποεκτίμηση της πραγματικής αποτελεσματικότητας των παρεμβάσεων.

Η ριβασιγμίνη έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στη θεραπεία της γνωσιακής, συμπεριφορικής και λειτουργικής έκπτωσης της νόσου Alzheimer (Birks et al. 2002). Οι μελέτες RCT έχουν δείξει ότι υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ δραστικού και εικονικού φαρμάκου στις νευροψυχολογικές κλίμακες, τόσο για τη συνολική κλινική κατάσταση κατ' εκτίμηση του κλινικού ιατρού όσο και για τις καθημερινές δραστηριότητες. Τα οφέλη από το φάρμακο αυτό είναι περιορισμένα και η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα δεν έχει αποδειχθεί επαρκώς. Απαιτείται περισσότερη έρευνα για την παραγωγή επαρκών στοιχείων πάνω στα μακροχρόνια αποτελέσματα, την πορεία της νόσου διαμέσου σχετικών καταστάσεων υγείας, την ποιότητα ζωής και το κόστος της θεραπείας ατόμων με νόσο Alzheimer με χρήση ριβασιγμίνης.

Στην πράξη, καθώς η νόσος επιδεινώνεται αργά και δεν είναι σπάνιες οι περιπτώσεις που η πορεία της διαρκεί 5 ή και 10 έτη, οι κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 ή 12 μηνών προσφέρουν περιορισμένο όφελος.

Δυστυχώς, δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία από τυχαίοποιημένες μελέτες μεγαλύτερης διάρκειας και, δεδομένων των μεγάλων διαφορών στον ρυθμό εξέλιξης της νόσου Alzheimer στους διάφορους ασθενείς και σε ομάδες ατόμων που επιλέγονται με διαφορετικούς τρόπους, οι προσπάθειες αναγωγής των αποτελεσμάτων πιθανόν να αποβούν παραπλανητικές. Έχουν δημοσιευτεί τα αποτελέσματα προεκτάσεων ανοικτής θεραπείας σε κάποιες από τις μελέτες που αναφέρθηκαν. Τα στοιχεία δείχνουν ότι οι ασθενείς που συνεχίζουν τη θεραπεία ριβασιγμίνης για διάστημα μέχρι και πέντε ετών εμφάνισαν μικρότερη μείωση στις γνωσιακές λειτουργίες σε σύγκριση με την προβλεπόμενη για την περίπτωση που δεν θα είχαν λάβει θεραπεία. Τα αποτελέσματα των δοκιμών προέκτασης ανοι-

κής θεραπείας πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή. Στην πραγματικότητα υπάρχουν πολλοί λόγοι που μπορούν να εισάγουν συστηματικό σφάλμα: δεν συμμετείχαν όλοι οι ασθενείς στη δοκιμή προέκτασης παρά μόνο όσοι το επέλεξαν, οι συγκρίσεις πραγματοποιούνται με ιστορικούς μάρτυρες ή με την υποθετική μείωση μετά από θεραπεία με εικονικό φάρμακο μέσω αναγωγής από τη φάση τυχαίοποιημένης θεραπείας. Χρειάζονται τυχαίοποιημένες μελέτες με έλεγχο εικονικού φαρμάκου και διάρκεια μεγαλύτερη του ενός έτους. Πράγματι, μέχρι σήμερα μόνο μία μελέτη έχει διαρκέσει 5 έτη.

Ένα άλλο άλυτο και συχνό πρόβλημα είναι ο προσδιορισμός της διάρκειας της θεραπείας και των κριτηρίων διακοπής – θα χρειαστεί να πραγματοποιηθούν άλλες μελέτες για να προσδιοριστεί η μέγιστη διάρκεια θεραπείας και οι δείκτες εκείνοι που θα δείξουν πότε παύει να είναι αποτελεσματική η θεραπεία.

Νέα στοιχεία όμως δείχνουν ότι η αναστολή της χολινεστεράσης μπορεί να αποδώσει μέχρι και για 5 χρόνια. Οι ασθενείς και οι θεράποντες πρέπει οπωσδήποτε να κατανοήσουν ότι δεν θα πρέπει να περιμένουν αυξημένη βελτίωση μακροπρόθεσμα, αλλά ο στόχος είναι μάλλον η διατήρηση της κατάστασης του ασθενούς σε ανεκτό επίπεδο, ώστε οι ασθενείς να διατηρήσουν την προσωπικότητά τους.

Μέχρι σήμερα, οι άμεσες συγκρίσεις της ριβασιγμίνης με τη donepezil είναι περιορισμένες και συνεπώς δεν είναι δυνατόν να συνταχθούν κατευθυντήριες οδηγίες για την κλινική θεραπεία, ενώ οι πραγματοποιηθείσες δοκιμές δεν έδειξαν κάποια σημαντική διαφορά στην αποτελεσματικότητα (Bullock et al. 2005). Και τα δύο φάρμακα απέδωσαν εξίσου καλά ως προς τη γνωσιακή ικανότητα και τη συμπεριφορά και η ριβασιγμίνη παρέχει βελτίωση στις καθημερινές δραστηριότητες και τη συνολική λειτουργία, αλλά υπήρχαν διαφορές στις χορηγούμενες δόσεις (Wilkinson et al. 2002).

Μια πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη ανοικτής θεραπείας είχε στόχο την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του αναστολέα ChE ριβασιγμίνη στη γνωσιακή ικανότητα, τη λειτουργική αυτονομία και τη συμπεριφορά των ασθενών με ήπια έως μέτρια νόσο Alzheimer, οι οποίοι είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με άλλους αναστολείς ChE. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς που είχαν αλλάξει θεραπεία από άλλον αναστολέα ChE σε ριβασιγμίνη ωφελούνται σε μετρήσιμο βαθμό, παρότι η αποτελεσματικότητα της θεραπείας είναι πιθανότατα μικρότερη απ' ότι στους ασθενείς de novo (Gauthier et al. 2006).

Τέλος, έχουν δημοσιευτεί κατευθυντήριες οδηγίες από το ινστιτούτο National Institute for Clinical Excellence για το 2000 (The NICE 2001) (www.nice.org.uk) στις οποίες αξιολογήθηκαν τα φάρμακα αυτά και υποστηρίζεται η χρήση τους εφόσον τηρούνται ορισμένες συνθήκες. Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη συνέχιση της θεραπείας ChEI μόνον εφόσον υπάρχει αύξηση ή δεν υπάρχει μείωση στη βαθμολογία MMSE 2-4 μήνες μετά την επίτευξη της κατάλληλης δόσης. Κατά την περίοδο εκείνη υπήρχαν κάποια κενά στα διαθέσιμα στοιχεία, ιδίως ως προς την επίδραση στην ποιότητα ζωής και τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας, με αποτέλεσμα να υπάρχει κάποια αβεβαιότητα σχετικά με την παρεχόμενη καθοδήγηση. Τα διαθέσιμα στοιχεία έχουν έκτοτε συμπληρωθεί και η αρχική αξιολόγηση του ινστιτούτου NICE βρίσκεται σήμερα υπό αναθεώρηση.

Βιβλιογραφία

1. Agid Y, Dubois B, Anand R, et al. 1998 Efficacy and tolerability of rivastigmine in patients with dementia of the Alzheimer type. *Curr Ther Res Clin Exp*, 59:837–45.
2. Ballard CG. 2002 Advances in the treatment of Alzheimer's disease: benefits of dual cholinesterase inhibition. *Eur Neurol*, 47:64-70.
3. Bartus RT, Dean RL3rd, Beer B, et al. 1982 The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*, 217: 408-414.
4. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, et al. 2002 Rivastigmine for Alzheimer's disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3. Oxford: Update Software.
5. Birks J. 2006 Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1. Art. No.: CD005593.DOI:10.1002/14651858.CD005593
6. Borroni B, Colciaghi F, Pastorino L, et al. 2001 Amyloid precursor protein in platelets of patients with Alzheimer's disease: effect of acetylcholinesterase inhibitor treatment. *Arch Neurol*, 58:442-448.
7. Bullock R, Touchon J, Bergman H, et al. 2005 Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Current Medical Research and Opinions*, 21(8):1317-27.
8. Caltagirone C, Bianchetti A, Di Luca M, et al. 2005 Guidelines for the treatment of Alzheimer's disease from the Italian Association of Psychogeriatrics. *Drugs Aging*, 22 Suppl 1:-26.
9. Clegg A, Bryant J, Nicholson T, et al. 2001 Clinical and cost effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine for Alzheimer's disease. *NICE Report*, January 2001 and the American Academy of Neurology (AAN) Corey-Bloom J, Anand R, Veach J. for the ENA 713 B352 StudyGroup. 1998 A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 rivastigmine tartrate, a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol*, 1:55-65.
10. Cummings JL, Kaufer D. 1996 Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: the cholinergic hypothesis revisited. *Neurology*, 53(7):687-690.
11. Cummings JL. 2000 Cholinesterase inhibitors: A new class of psychotropic compounds. *Am J Psychiatry*, 157:4-15.
12. Dantoine T, Auriacombe S, Sarazin M, et al. 2006 Rivastigmine monotherapy and combination therapy with memantine in patients with moderately severe Alzheimer's disease who failed to benefit from previous cholinesterase inhibitor treatment. *Int J Clin Pract*, 60(1):110-8.
13. Davies KL, Maloney AJ. 1976 Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet*, 2:1403
14. Dejong R, Osterlund OW, Roy GW. 1989 Measurement of quality of life changes in patients with Alzheimer's disease. *Clin Ther*, 11:545-554.
15. Desai AK, Grossberg GT. 2005 Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Expert Rev. neurotherapeutics*, 5(5):563-580.
16. Doody RS, Stevens JC, Beck C et al. 2001 Practice parameter : Management of dementia (an evidence based review). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 56:1154-1166.
17. Eskander MF, Nagykeri NG, Leung EY, et al. 2005 Rivastigmine is a potent inhibitor of acetyl- and butyrylcholinesterase in Alzheimer's plaques and tangles. *Brain Res*, 26;1060(1-2):144-52.
18. Farlow M, Anand R, Messina J, et al. 2000 A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild-to-moderate severe Alzheimer's disease. *Eur Neurol*, 44:236-241.
19. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. 2005 Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 366:2112–17.
20. Folstein MF, Folstein SE et al. 1975 Mini Mentale State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinicians. *J Psychiatres*, 12:189-198.
21. Forette F, Anand R, Gharabawi G. 1999 A phase II study in patients with Alzheimer's disease to assess the preliminary efficacy and maximum tolerated dose of Rivastigmine (Exeloninfinity). *Eur J Neurol*, 6:423-429.
22. Fuschillo C, La Pia S, Campana F, et al. 2001 Cognitive deficits in Alzheimer's disease: Treatment with acetylcholinesterase inhibitor agents. *Arch Gerontol Geriatr*, 7:151–8.
23. Gallagher M, Colombo PJ. 1995 Ageing: The cholinergic hypothesis of cognitive decline. *Curr Opin Neurobiol*, 5:161-168.
24. Gauthier S, Juby A, Morelli L, et al. 2006 A large, naturalistic, community-based study of rivastigmine in mild-to-moderate AD: the EXTEND Study. *Curr Med Res Opin*, 22(11):2251-65.
25. Giacobini E. 2000 Cholinesterase inhibitors: from the calabar bean to Alzheimer therapy In: Cholinesterases and cholinesterase inhibitors: from molecular biology to therapy . London M.Dunitz (ed) pp. 181-226.
26. Grossberg GT, Stahelin HB, Messina JC, et al. 2000 Lack of adverse pharmacodynamic drug interactions with rivastigmine and twenty-two classes of medications. *Int.J.Geriatr. Psychiatry*, 15:242-247.
27. Grossberg G, Irwin P, Satlin A et al. 2004 Rivastigmine in Alzheimer's disease: efficacy over two years. *Am J Geriatr Psychiatry*, 12:420–31.
28. Kasa P, Rakonczay Z, Gulya K. 1997 The cholinergic system in Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol*, 52:511-535.
29. Katzman R. 1986 Alzheimer's disease. *New England J Med*, 314:964-973. Lancôt KL, Herrmann N, Yau KK, et al. 2003 Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ*, 169(6): 557–64.
30. Loveman E, Green C, Kirby J, et al. 2006 The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. *Health Technol Assess*, 10(1).
31. Mc Khann G, Drachman D et al. 1984 Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS ADRDA Work group, Departement of Health and Human services Task force on Alzheimer's disease. *Neurology*, 34:939- 944.
32. Minger SL, Esiri NM, Mc Donald B et al. 2000 Cholinergic deficits contribute to behavioral disturbance in patients with dementia. *Neurology*, 55(10):1460-1467.
33. O'Brian JT, Ballard CG. 2001 Drugs for Alzheimer's disease. *Br Med J*, 323:123-124. Polinsky RJ. 1998 Clinical pharmacology of rivastigmine: a new-generation acetylcholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Ther*, 20(4):634-647.
34. Reisberg B, Schneider L, Doody R, et al. 1997 Clinical global measure of dementia: position paper from the International Working Group on Harmonization of Dementia Drug Guidelines. *Alzheimer Dis Assoc Disorder*, 11(suppl3):8-18.
35. Rosen WG, Mohs R, Davis K. 1984 A new rating scale for Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 141:698- 679.
36. Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A et al. 1999 Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer disease: international randomised controlled trial. *BMJ*, 318:633-640.
37. Schneider LS. 2006 The post-modern world of Alzheimer's disease trials: how much is an ADAS-cog point worth in central London? *Int J Geriatr Psychiatry*, 21(1):9-13.
38. Small G, Kaufer K, Mendiondo MS, et al 2005 Cognitive performance in Alzheimer's disease patients receiving rivastigmine for up to 5 years. *Int J Clin Pract*, 59: 473–7.
39. Spiegel R, Brunner C, Ermini-Funfschilling D, et al. 1991 A new behavioural assessment scale for geriatric out-and-in-patients: the NOSGER (Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients). *J Am Geriatr Soc*, 39(4):339-47.
40. Tariot PN, Solomon P, Morris J, et al. and the Galantamine StudyGroup. 2000 A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. *Neurology*, 54(12):2269-2276.
41. The National Institute of Clinical Excellence (NICE) approves drugs for Alzheimer's disease. 2001 *BMJ*, 190: 322.
42. Tasker A, Perry EK, Ballard GC. 2005 Butyrylcholinesterase: impact on symptoms and progression of cognitive impairment. *Expert Rev. neurotherapeutics* 5(1):101-106.
43. Weinstock M. 1999 Selectivity of cholinesterase inhibition. *CNS Drugs*, 12:307-323.
44. Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, et al. 1982 Alzheimer's disease and senile dementia: Loss of neurons in the basal forebrain. *Science*, 215:1237-1239.
45. Wilkinson DG, Passmore AP, Bullock R, et al. 2002 A multinational, randomised, 12-week, comparative study of donepezil and rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract*, 56:441–6.
46. Williams BR, Nazarians A., Gill MA. 2003 A review of rivastigmine: a reversible cholinesterase inhibitor. *Clin. Ther*, 25;6: 1634.
47. Wolfson C, Oremus M, Shukla V, et al. 2002 Donepezil and rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease: a best-evidence synthesis of the published data on their efficacy and cost-effectiveness. *Clin Ther*, 24(6):862-866.

Ήπια γνωσιακή έκπτωση: Λειτουργικοί δείκτες πρόβλεψης της επιδείνωσης στη νόσο Alzheimer

Michael Borrie, MB, ChB^{1,2,#}, Matthew Smith, BA(H)², Jennie Wells, MD^{1,2}

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

²Parkwood Hospital, St. Care, London, Ontario, Καναδάς

Περίληψη

Στόχος της παρούσας αναδρομικής ανάλυσης είναι να διαπιστωθεί εάν οι μετρήσεις καθημερινής λειτουργικής ικανότητας επιτρέπουν να προβλεφθεί κατά πόσον ένας ασθενής θα εκδηλώσει νόσο Alzheimer μετά από διάγνωση ήπιας γνωσιακής έκπτωσης (ΗΓΕ).

Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε ανάλυση μακροχρόνιων στοιχείων από ασθενείς με διάγνωση ΗΓΕ. Αναλύθηκαν οι βαθμολογίες στην κλίμακα Mini-Mental Status Examination (MMSE) και στην κλίμακα Lawton-Brody Activities of Daily Living (ADL) για να διαπιστωθεί κατά πόσον μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να προβλεφθεί η επιδείνωση από ΗΓΕ σε νόσο Alzheimer μέσα σε διάστημα 24 μηνών.

Αποτελέσματα: Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην ηλικία ($p > 0,05$), το φύλο ($p > 0,05$) ή την αρχική βαθμολογία MMSE (επιδεινωμένων 27,0 έναντι σταθερών 27,4, $p > 0,05$). Η συνολική βαθμολογία ADL δεν χρησίμευσε στην πρόβλεψη της επιδείνωσης. Η ανάλυση υποκλιμάκων αποκάλυψε σημαντικές διαφορές μεταξύ ομάδων, ως προς την ικανότητα προγραμματισμού και παρασκευής γευμάτων ($p < 0,05$). Η διαφορά αυτή ήταν ανεξάρτητη από το φύλο.

Συμπεράσματα: Τα στοιχεία υποκλίμακας της IADL, όπως η παρασκευή γευμάτων, μπορούν να χρησιμεύει στην πρόβλεψη της κλινικής μεταβολής στα άτομα με ΗΓΕ.

Λέξεις-κλειδιά: Ήπια γνωσιακή έκπτωση, νόσος Alzheimer, καθημερινές δραστηριότητες, λειτουργία, πρόγνωση, εργαλεία προσυμπτωματικού ελέγχου.

Εισαγωγή

Η ήπια γνωσιακή έκπτωση (ΗΓΕ) είναι μια έννοια υπό εξέλιξη, με εξελισσόμενη ορολογία, στην έρευνα στον τομέα της άνοιας.¹ Από εννοιολογικής άποψης, πρόκειται για μια μεταβατική φάση μεταξύ της φυσιολογικής γήρανσης και της άνοιας. Δεν είναι βέβαιο εάν η ΗΓΕ αποτελεί οπωσδήποτε πρόδρομη κατάσταση άνοιας ή μια ανεξάρτητη πάθηση που αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης άνοιας. Ο ορισμός και η πρόγνωση της ΗΓΕ παραμένουν αμφιλεγόμενοι. Οι άνθρωποι με αντικειμενικό έλλειμμα μνήμης το οποίο δεν μπορεί να αποδοθεί σε αναστρέψιμα αίτια έχουν σχεδόν 10 φορές περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν άνοια, και ιδίως νόσο Alzheimer,² απ' ό,τι οι άνθρωποι χωρίς ΗΓΕ. Το αναφερόμενο ετήσιο ποσοστό επιδείνωσης από ΗΓΕ σε νόσο Alzheimer κυμαίνεται από 6%-25%, ενώ στους υγιείς ενήλικες το αντίστοιχο ποσοστό είναι 1%-2%.³ Μια λεπτομερής εξέταση της νοσολογίας της ΗΓΕ έχει δημοσιευτεί από τους Ritchie¹ και Chertkow.⁴

Η ΗΓΕ θεωρείται κυρίως μια διαταραχή της μνήμης,⁵ αλλά συχνά συνοδεύεται από γνωσιακά και λειτουργικά συμπτώματα.⁶ Η απώλεια μνήμης πιθανόν να αποτελεί τη μοναδική κλινικά εμφανή πτυχή της πάθησης, αλλά αυτό πιθανόν να οφείλεται στη μεροληψία των χρησιμοποιούμενων μεθόδων εξέτασης, καθώς οι εξετάσεις για την ΗΓΕ βασίζονται στις προσεγ-

γίσεις διάγνωσης της πρώιμης νόσου Alzheimer και εστιάζουν στην αξιολόγηση της βραχυπρόθεσμης μνήμης. Οι εστιασμένες στον ασθενή προσεγγίσεις στην ΗΓΕ αναγνωρίζουν ότι οι απώλειες αυτές συχνά εκδηλώνονται με διαφορετικούς τρόπους όταν ο ασθενής βρίσκεται σε οικείο περιβάλλον. Όπως αναφέρει ο Chertkow⁴, μια κλινική απώλεια μνήμης εργασίας πιθανόν να συνεπάγεται π.χ. ότι το άτομο χρειάζεται μια λίστα για να κάνει τα ψώνια του, πράγμα που δεν χρειαζόταν παλαιότερα. Αυτή είναι μια λειτουργική μεταβολή που μπορεί να αποδοθεί στην υποκείμενη διαταραχή, και συχνά ωθεί τον ασθενή ή την οικογένειά του να αναζητήσει βοήθεια.

Προκειμένου να θεωρηθεί ότι πληρούνται τα κριτήρια της ΗΓΕ, ο ασθενής δεν πρέπει να εμφανίζει τέτοια έκπτωση στις καθημερινές δραστηριότητες ώστε να πληροί τα κριτήρια για την άνοια. Ο ορισμός αυτός αφήνει ένα αρκετά μεγάλο φάσμα ικανοτήτων εκτέλεσης καθημερινών λειτουργιών που να μπορεί να χαρακτηριστεί «ΗΓΕ»: από την πλήρως φυσιολογική μέχρι τη σχετικά μειωμένη ικανότητα. Ο Morris⁷ χωρίζει αυτόν τον πληθυσμό ΗΓΕ σε 3 υποομάδες με βάση την απόδοση κάθε ατόμου σε έξι τομείς (μνήμη, προσανατολισμός, κρίση και επίλυση προβλημάτων, κοινωνικές υποθέσεις, κατοικία και χόμπι, ατομική φροντίδα) στην κλίμακα Clinical Dementia Rating (CDR). Όλοι οι εξωτερικοί ασθενείς με συνολική βαθμολογία CDR 0,5 θεωρήθηκαν ότι πάσχουν από ΗΓΕ. Οι συμμετέχοντες με μεμονωμένη απώλεια μνήμης

Αλληλογραφία: Michael Borrie Geriatric Medicine, Parkwood Hospital 801 Commissioners Road East London, Ontario, Καναδάς, αρ. τηλ.: 01 519 685-4021, αρ. φαξ: 01 519 685-4093, e-mail: michael.borrie@sjhc.london.on.ca

(κατάσταση αντίστοιχη με την «αμνησιακή ΗΓΕ» του Petersen³) κατατάχθηκαν στην ομάδα «αβέβαιη ΗΓΕ». Τα άτομα με απώλεια μνήμης και απώλειες σε έναν ή δύο άλλους τομείς της κλίμακας CDR κατατάχθηκαν στην ομάδα «αρχόμενη ΗΓΕ», ενώ τα άτομα με απώλεια μνήμης και 3 ή περισσότερων ακόμη τομέων CDR κατατάχθηκαν στην ομάδα «ΗΓΕ-DAT» (“Dementia of the Alzheimer Type”: άνοια τύπου Alzheimer). Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι τα άτομα με περισσότερους τομείς γνωσιακής έκπτωσης εμφάνιζαν ταχύτερο ρυθμό επιδείνωσης προς τη νόσο Alzheimer: οι ασθενείς με απώλεια μνήμης και άλλων τομέων της κλίμακας παρουσίαζαν ταχύτερη επιδείνωση προς άνοια απ’ ό,τι οι ασθενείς με απώλεια μνήμης μόνο. Εφόσον χρησιμοποιούνται σωστά, οι λειτουργικές μεταβολές αποτελούν πολύτιμους κλινικούς δείκτες επειδή βασίζονται σε ένα γνωστό επίπεδο λειτουργίας πριν από την ασθένεια, ενώ στην περίπτωση των αξιολογήσεων γνωσιακής ικανότητας το προνοσηρό λειτουργικό επίπεδο συνάγεται από άλλες μεταβλητές (ηλικία και μόρφωση).

Η λειτουργική έκπτωση στην ΗΓΕ συχνά παραβλέπεται, επειδή ο ορισμός της είναι υπερβολικά γενικός και δεν υπάρχουν αποδεκτές αντικειμενικές μέθοδοι αξιολόγησης ή κλινικώς σημαντική οριακή τιμή. Η σύγχυση σχετικά με τη λειτουργική ικανότητα στην ΗΓΕ πιθανόν να οφείλεται σε αυτόν τον ασαφή ορισμό. Για τους σκοπούς της παρούσας συζήτησης, είναι σημαντικό να διακριθούν οι καθημερινές δραστηριότητες ανεξάρτητης διαβίωσης (Instrumental Activities of Daily Living, IADL) από τις καθημερινές δραστηριότητες αυτοφροντίδας (Self-Care Activities of Daily Living, SCADL).

Οι SCADL είναι βασικές, διδαγμένες καθημερινές δραστηριότητες όπως η χρήση της τουαλέτας, το φαγητό, το ντύσιμο, η σωματική μετακίνηση και το λουτρό.⁸ Οι SCADL δεν επηρεάζονται συνήθως στην ΗΓΕ.

Οι IADL είναι δραστηριότητες που απαιτούν υψηλότερα επίπεδα γνωσιακής λειτουργίας, όπως η χρήση του τηλεφώνου, η πραγματοποίηση αγορών, η παρασκευή γευμάτων, η φροντίδα του σπιτιού, το πλύσιμο των ρούχων, η χρήση μέσων μεταφοράς, η φροντίδα για τη λήψη της φαρμακευτικής αγωγής και η διαχείριση των οικονομικών. Οι IADL συχνά επηρεάζονται σε κάποιον βαθμό στην ΗΓΕ, όπως στο παράδειγμα του Chertkoff με την έναρξη της χρήσης λίστας ψώνιων. Λόγω του πιθανώς περιορισμένου βαθμού λειτουργικής βλάβης στην ΗΓΕ, η ολική βαθμολογία στην κλίμακα συνήθως υποτιμά τυχόν σημαντική επίδραση της διαταραχής στη λειτουργική ικανότητα. Οι λειτουργικές μεταβολές στην ΗΓΕ συνήθως εκδηλώνονται σε κάποιες πιο πολύπλοκες δραστηριότητες, διαφορετικές σε κάθε άτομο. Πρόκειται για διδαχθείσες δεξιότητες και η ικανότητα κάθε ατόμου σε κάθε δεξιότητα εξαρτάται από το επάγγελμα, τον ρόλο, την ανάγκη, την κλίση του ατόμου και τον βαθμό στον οποίο η δεξιότητα αυτή μπορεί να προσφερθεί από άλλα άτομα. Για παράδειγμα, η διαχείριση πολύπλοκων οικονομικών συναλλαγών μπορεί να αποτελέσει άριστο μέτρο για κάποιον που διαθέτει αντίστοιχη εμπειρία, αλλά εάν η δραστηριότητα αυτή εκτελείτο στο παρελθόν από άλλους, τότε δεν αποτελεί κατάλληλο δείκτη έκπτωσης. Παλαιότερες εργασίες έχουν δείξει ότι η λειτουργική ικανότητα στα άτομα με ΗΓΕ είναι ελαφρώς μειωμένη.^{9,10,11,12} Ο Taber⁹ έδειξε ότι ο βαθμός έκπτωσης κατά την εκτίμηση του πάσχοντα και η ύπαρξη ασυμφωνίας μεταξύ της εκτίμησης της λειτουργικής ικανότητας από τον ασθενή και από τον πληροφοριοδότη επιτρέπουν να προβλεφθεί η μελλοντική διάγνωση

νόσου Alzheimer στα επόμενα 2 χρόνια. Έχει επίσης διαπιστωθεί¹⁰ ότι η προσεκτική εξέταση της λειτουργικής ικανότητας, συμπεριλαμβανομένης της αντικειμενικής εξέτασης, αποδίδει στατιστικώς σημαντικές διαφορές στη συνολική απόδοση, μεταξύ των ατόμων με ΗΓΕ και των φυσιολογικών μαρτύρων. Είναι σαφές ότι η λειτουργική ικανότητα στην ΗΓΕ έχει κλινική αξία, τόσο για την έναρξη κατάλληλης επιμόρφωσης και υποστήριξης όσο και για την πρόγνωση της πορείας της νόσου. Διατυπώσαμε την υπόθεση ότι η μειωμένη λειτουργική ικανότητα στην ΗΓΕ επηρεάζει κάποια δεξιότητα υψηλότερης τάξης. Ο στόχος αυτού του ερευνητικού προγράμματος ήταν να προσδιοριστεί κατά πόσον η προσεκτική εξέταση του επιπέδου λειτουργικής ικανότητας των ασθενών με ΗΓΕ μπορεί να προβλέψει την επιδείνωση προς νόσο Alzheimer.

Μέθοδοι

Οι συμμετέχοντες στρατολογήθηκαν από τον πληθυσμό εξωτερικών ασθενών της κλινικής Aging Brain Clinic. Πρόκειται για μια κλινική αντιμετώπισης διαταραχών της μνήμης σε ένα εκπαιδευτικό νοσοκομείο που βρίσκεται σε ένα ακαδημαϊκό κέντρο με 350.000 άτομα, το οποίο καλύπτει μια περιοχή 1,5 εκατομμυρίου κατοίκων (από τους οποίους οι 200.000 έχουν ηλικία άνω των 65 ετών) στο Οντάριο του Καναδά. Η κλινική απασχολεί 2 γηρίατρος, 2 νοσηλεύτες και μια ομάδα ερευνητικού προσωπικού. Οι αξιολογήσεις που πραγματοποιήθηκαν κατά την έναρξη της μελέτης και στις επισκέψεις παρακολούθησης περιλάμβαναν τη λήψη ιατρικού ιστορικού με διασταύρωση των πληροφοριών, τη σωματική εξέταση και την αξιολόγηση της λειτουργικής, συναισθηματικής, γνωσιακής και συμπεριφορικής ικανότητας. Οι ασθενείς παρακολουθούνται ετησίως για ανασκόπηση της πληροφορήσής τους σχετικά με την ασθένεια και την παρεχόμενη υποστήριξη. Πιθανόν να χρειαστούν επισκέψεις νωρίτερα λόγω μεταβολών στην κατάσταση της νόσου, εμφάνισης συμπτωμάτων κατάθλιψης ή παρακολούθησης της φαρμακευτικής αγωγής (ανταπόκριση και παρενέργειες).

Εξετάστηκαν είκοσι διαδοχικοί εξωτερικοί ασθενείς που διαγνώστηκαν με ΗΓΕ και για τους οποίους υπήρχαν διαθέσιμα στοιχεία από διετή παρακολούθηση ή οι οποίοι είχαν φτάσει στο τελικό σημείο της μελέτης (επιδείνωση σε νόσο Alzheimer). Οι ασθενείς που πληρούσαν τα παρακάτω κριτήρια διαγνώστηκαν ως πάσχοντες από ΗΓΕ:

- Ηλικία άνω των 50 ετών
- Υποκειμενικές και διασταυρωμένες αναφορές απώλειας μνήμης
- Αντικειμενική γνωσιακή έκπτωση
- Σταδιακή εκδήλωση γνωσιακής έκπτωσης
- Γνωσιακή έκπτωση που δεν οφείλεται σε αναστρέψιμα αίτια
- Έλλειψη άνοιας

Το τελικό σημείο της μελέτης (διάγνωση νόσου Alzheimer) βασίστηκε στα κριτήρια NINCDS-ADRCS.¹³

Ανάλυση

Προκειμένου να διαπιστωθεί εάν υπήρχε διαφορά στις αρχικές τιμές ADL μεταξύ των ασθενών που παρέμειναν σε σταθερή κατάσταση με ΗΓΕ και αυτών που προχώρησαν σε νόσο Alzheimer μέσα στους επόμενους 24 μήνες, πραγματοποιήθη-

κε ανάλυση t-test ανεξάρτητων δειγμάτων. Πραγματοποιήθηκε ανάλυση σε κάθε ADL χωριστά για να διαπιστωθεί κατά πόσον οι διαφορές σε ορισμένες δραστηριότητες ήταν πιο χρήσιμες στην πρόβλεψη της επιδείνωσης σε Alzheimer.

Οι κλίμακες Lawton-Brody ADL (IADL & SCADL) αντιμετωπίστηκαν ως τακτικές κλίμακες για τους σκοπούς της ανάλυσης αυτής, όπου η βαθμολογία 1 αντιπροσωπεύει μηδενική εξάρτηση και οι υψηλότερες βαθμολογίες αντιπροσωπεύουν αυξανόμενη εξάρτηση. Το εύρος των πιθανών βαθμολογιών στην κλίμακα L-B IADL είναι 8-30. Η ίδια προσέγγιση χρησιμοποιήθηκε στην κλίμακα L-B SCADL, με βαθμολογίες από το 6 μέχρι το 29, όπου οι υψηλότερες βαθμολογίες αντιπροσωπεύουν μεγαλύτερη εξάρτηση.

Αποτελέσματα

Είκοσι εξωτερικοί ασθενείς (12 γυναίκες) χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα ανάλυση. Η μέση ηλικία των ασθενών κατά τη διάγνωση ΗΓΕ ήταν 71,8 έτη (εύρος 54-87). Η πλειονότητα των

Πίνακας 1. Μέσες αρχικές βαθμολογίες.

Μέτρηση (πιθανές βαθμολογίες)	Μέση αρχική συνολική βαθμολογία
MMSE (0-30)	27,3 (TA 2,1, εύρος 23-30)
L-B IADL (8-30)	11,6 (TA 3,5, εύρος 8-20)
L-B SCADL (6-29)	6,4 (TA 0,6, εύρος 6-8)

ασθενών είχε συμπληρώσει 12 χρόνια σχολικής εκπαίδευσης τουλάχιστον. Η αρχική βαθμολογία στην κλίμακα Mini-Mental Status Examination (MMSE)¹⁴ ήταν 27,3 (τυπική απόκλιση = 2,1). Η μέση αρχική βαθμολογία L-B IADL ήταν 11,6 (TA = 3,5) και η αρχική βαθμολογία L-B SCADL ήταν 6,4 (TA = 0,6) (Πίνακας 1).

Οκτώ από τους συμμετέχοντες (40%) εκδήλωσαν νόσο Alzheimer μέχρι το τέλος της 24μηνιας περιόδου (μέσο ετήσιο ποσοστό επιδείνωσης 20%). Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά

Τύπος αξιολόγησης	Κατάσταση ασθενούς κατά την επίσκεψη παρακολούθησης	Μέση τιμή	TA
Ηλικία κατά τη διάγνωση	Επιδεινωθέντες	72,42	5,4
	Σταθεροί	71,20	10,1
Mini-Mental State Exam	Επιδεινωθέντες	27,0	1,8
	Σταθεροί	27,4	2,4
SCADL Ολική βαθμολογία	Επιδεινωθέντες	6,5	0,5
	Σταθεροί	6,3	0,6
IADL Ολική βαθμολογία	Επιδεινωθέντες	13,1	3,6
	Σταθεροί	10,6	3,1

Πίνακας 2. Αρχικά χαρακτηριστικά κατά κατάσταση ασθενούς στην επίσκεψη παρακολούθησης.

ως προς την ηλικία, το φύλο ή το μορφωτικό επίπεδο μεταξύ των ασθενών που επιδεινώθηκαν και αυτών που παρέμειναν σταθεροί. Οι συνολικές αρχικές βαθμολογίες MMSE ή L-B ADL δεν επιτρέπουν να προβλεφθούν οι ασθενείς που θα εκδηλώσουν νόσο Alzheimer μέσα στους επόμενους 24 μήνες (Πίνακας 2).

Η εξέταση των βαθμολογιών κατά υποκλίμακα έδειξε ότι μόνο μία από τις έξι υποκλίμακες IADL χρησιμεύει στην πρόβλεψη

Πίνακας 3. Μέση βαθμολογία στην κλίμακα καθημερινών δραστηριοτήτων ανεξάρτητης διαβίωσης (IADL) κατά κατάσταση ασθενούς στην επίσκεψη παρακολούθησης.

Καθημερινές δραστηριότητες ανεξάρτητης διαβίωσης	Κατάσταση ασθενούς κατά την επίσκεψη παρακολούθησης	Μέση τιμή	TA	p
Ικανότητα χρήσης του τηλεφώνου	Επιδεινωθέντες	1,4	0,5	0,38
	Σταθεροί	1,5	0,9	
Αγορές	Επιδεινωθέντες	1,9	0,9	0,42
	Σταθεροί	1,6	0,7	
Παρασκευή γευμάτων*	Επιδεινωθέντες	2,0	1,1	0,02
	Σταθεροί	1,1	0,3	
Φροντίδα σπιτιού	Επιδεινωθέντες	1,8	1,0	0,11
	Σταθεροί	1,2	0,4	
Πλύσιμο ρούχων	Επιδεινωθέντες	1,0	0,0	0,46
	Σταθεροί	1,2	0,6	
Χρήση μέσων μεταφοράς	Επιδεινωθέντες	2,1	1,4	0,24
	Σταθεροί	1,5	1,0	
Φροντίδα για τη λήψη φαρμάκων	Επιδεινωθέντες	1,8	0,7	0,19
	Σταθεροί	1,3	0,7	
Διαχείριση οικονομικών	Επιδεινωθέντες	1,4	0,5	0,66
	Σταθεροί	1,3	0,5	

* p < 0,05

Πίνακας 4. Μέση βαθμολογία στην κλίμακα βασικών καθημερινών δραστηριοτήτων κατά κατάσταση ασθενούς στην επίσκεψη παρακολούθησης.

Βασικές καθημερινές δραστηριότητες	Κατάσταση ασθενούς κατά την επίσκεψη παρακολούθησης	Μέση τιμή	TA	p
Χρήση τουαλέτας	Επιδεινωθέντες	1,0	0,0	0,22
	Σταθεροί	1,2	0,4	
Φαγητό	Επιδεινωθέντες	1,1	0,4	0,13
	Σταθεροί	1,0	0,0	
Ντύσιμο	Επιδεινωθέντες	1,0	0,0	*
	Σταθεροί	1,0	0,0	
Περιποίηση	Επιδεινωθέντες	1,3	0,5	0,09
	Σταθεροί	1,0	0,0	
Σωματική μετακίνηση	Επιδεινωθέντες	1,1	0,4	0,82
	Σταθεροί	1,1	0,3	
Λουτρό	Επιδεινωθέντες	1,0	0,0	*
	Σταθεροί	1,0	0,0	

* Η ανάλυση δεν πραγματοποιήθηκε λόγω έλλειψης ποικιλότητας

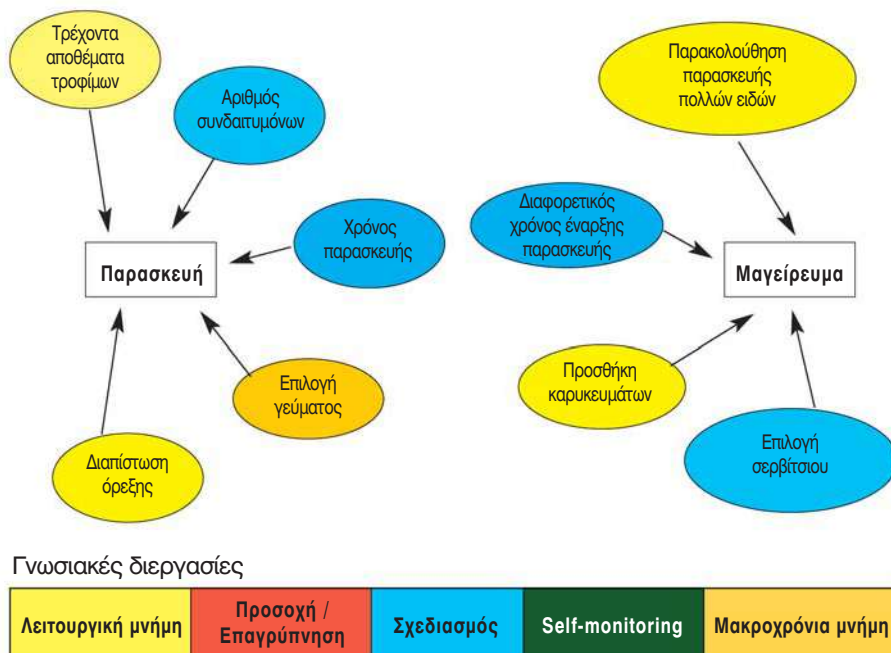
Πίνακας 5. Ελαττωμένη ικανότητα παρασκευής γευμάτων από τον ασθενή, κατά κατάσταση ασθενούς στην επίσκεψη παρακολούθησης.

	Επιδεινωθέντες στους 24 μήνες	Σταθεροί στους 24 μήνες
Ελαττωμένη ικανότητα παρασκευής γευμάτων, οποιοδήποτε βαθμού	5	2
Κανονική ικανότητα παρασκευής γευμάτων	3	10

της μεταβολής, ενώ καμία από τις SCADL δεν συνεισέφερε στην προβλεπτική αξία (Πίνακας 3 και Πίνακας 4 αντίστοιχα). Η *Παρασκευή γευμάτων* ήταν η μόνη υποκλίμακα που εμφάνιζε σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που επιδεινώθηκαν προς νόσο Alzheimer και των ασθενών των οποίων η διάγνωση

μειωμένη ικανότητα παρασκευής γευμάτων κατά τη στιγμή της διάγνωσης της ΗΓΕ επέτρεπε να προβλεφθούν τα άτομα εκείνα στα οποία θα διαγιγνώσκονταν νόσος Alzheimer μέσα στους επόμενους 24 μήνες. Το μέσο ποσοστό επιδείνωσης ήταν 20% κατ' έτος, τιμή που συμφωνεί με προηγούμενα ευρήματα.² Όπως αναμένεται και από τη δυσδιάκριτη φύση της διαταραχής αυτής, δεν διαπιστώθηκε ότι η αρχική συνολική βαθμολογία MMSE χρησιμεύει στην πρόβλεψη των ασθενών που θα προχωρήσουν σε νόσο Alzheimer μέσα σε διάστημα 2 ετών. Σε παλαιότερες έρευνες είχε βρεθεί ότι η *Διαχείριση οικονομικών* επιτρέπει να προβλεφθεί η επιδείνωση προς νόσο Alzheimer,¹¹ αλλά η παρατήρηση αυτή δεν επαναλήφθηκε στον δικό μας πληθυσμό. Βέβαια δεν εξετάσαμε το ερώτημα αυτό με τον ίδιο βαθμό αυστηρότητας όπως οι προηγούμενοι ερευνητές. Υποπτευόμαστε ότι ο δικός μας κλινικός πληθυσμός εμφάνιζε ισχυρή μεροληψία για τη μεταβλητή αυτή ως προς το φύλο

Εικόνα 1. Γνωσιακές διεργασίες που σχετίζονται με την παρασκευή γευμάτων



παρέμεινε σταθερή στους 24 μήνες. Η υποκλίμακα αυτή ήταν ανεξάρτητη του φύλου στο δείγμα αυτό. Εξετάσαμε την κατανομή του δείγματός μας αναλύοντας την υποκλίμακα *Παρασκευή γευμάτων* ως δυαδική μεταβλητή για να προβλέψουμε την επιδείνωση προς νόσο Alzheimer, με τιμές «ελαττωμένη ικανότητα παρασκευής γευμάτων» ή «κανονική ικανότητα παρασκευής γευμάτων» (Πίνακας 5). Τα άτομα με οποιαδήποτε ελάττωση στην ικανότητα παρασκευής γευμάτων εμφάνισαν σημαντικά αυξημένη πιθανότητα επιδείνωσης προς τη νόσο Alzheimer απ' ό,τι τα άτομα χωρίς ελάττωση (λόγος πιθανοτήτων = 8,33, διάστημα εμπιστοσύνης = 1,03 – 67,14).

Συζήτηση

Σε αυτόν τον μικρό πληθυσμό μελέτης με ενήλικους σχετικά υψηλής λειτουργικής ικανότητας με ΗΓΕ, διαπιστώσαμε ότι η

και, λόγω του περιορισμένου αριθμού ανδρών στο δείγμα μας, η μελέτη μας ίσως να μην περιλάμβανε επαρκές μέγεθος δείγματος ώστε να διαπιστωθεί το φαινόμενο αυτό. Το σημαντικό εύρημα της μελέτης αυτό είναι εύλογο και προσεγγίζεται εύκολα από ασθενείς και θεράποντες υπό κλινικές συνθήκες. Διατυπώσαμε την υπόθεση ότι η εκδήλωση λειτουργικών ελλειμμάτων στην ΗΓΕ θα επηρεάζει κάποια δεξιότητα υψηλότερου επιπέδου. Η *Παρασκευή γευμάτων* εμπίπτει στην περιγραφή αυτή, καθώς συμπεριλαμβάνει πολλές γνωσιακές λειτουργίες υψηλότερου επιπέδου (προσοχή, επαγρύπνηση, προγραμματισμό και οργάνωση). Η Εικόνα 1 δείχνει παραστατικά τα ερεθίσματα και τις διεργασίες που εμπλέκονται στον προγραμματισμό και την παρασκευή ενός γεύματος. Ένα άλλο πλεονέκτημα της χρήσης της παραμέτρου *Παρασκευή γευμάτων* είναι ότι πρόκειται για μια διαδικασία με την οποία ο θεράπων (συνήθως ο/η σύζυγος ή ένα ενήλικο τέκνο)

είναι εξοικειωμένος και γνωρίζει την παλαιότερη απόδοση και μπορεί να κάνει συγκρίσεις με το τρέχον επίπεδο λειτουργίας. Επίσης, η κουζίνα είναι ένα σταθερό περιβάλλον, όπου περιορίζεται ο αριθμός των συγχυτικών μεταβλητών. Επιπλέον, παρότι το φύλο ίσως επηρεάζει τον βαθμό συμμετοχής ή τον βαθμό δυσκολίας της *Παρασκευής γευμάτων*, δεν διαπιστώθηκε κάποια σημαντική επίδραση του φύλου στην πρόβλεψη της επιδείνωσης. Διαπιστώσαμε ότι όλα τα άτομα του πληθυσμού μας παρασκεύαζαν μόνα τους τουλάχιστον ένα πιάτο για το πρωινό ή το μεσημεριανό τους γεύμα. Είναι πιθανόν ότι τα άτομα αυτά, που δεν διαθέτουν ανεπτυγμένες δεξιότητες παρασκευής γευμάτων, δεν περνούν τόσο χρόνο με τέτοιες δραστηριότητες, με αποτέλεσμα να μην εξασκούνται και να μην είναι τόσο εξοικειωμένα με τις εργασίες αυτές. Αυτό μπορεί να προκαλέσει ελαφρά μείωση στις αντίστοιχες δεξιότητες, παρατηρήσιμη από τα μέλη της οικογένειας.

Η διερευνητική αυτή μελέτη πρέπει να επαναληφθεί με μεγαλύτερο δείγμα για να καταδειχθεί η αξιοπιστία των ευρημάτων αυτών, αλλά είναι ενθαρρυντικό το ότι οι εύκολα μετρήσιμες λειτουργικές μεταβολές, προσαρμοσμένες στην κατάσταση κάθε ατόμου, πιθανόν να επιτρέψουν να προβλεφθεί η επιδείνωση από ήπια γνωσιακή έκπτωση σε νόσο Alzheimer. Ένας περιορισμός αυτής της μεθόδου αξιολόγησης είναι το γεγονός ότι εξαρτάται από κάποιον πληροφοριοδότη. Είναι βέβαιο ότι υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες οι ασθενείς είναι κοινωνικά απομονωμένοι και δεν έχουν κάποιον που να επιβεβαιώσει το ιστορικό τους ή να γνωρίζει το άριστο επίπεδο λειτουργίας για κάποια δραστηριότητα. Περαιτέρω έρευνες ίσως αποκαλύψουν άλλες εξετάσεις ή δείκτες εκτελεστικής λειτουργίας που να επιτρέπουν την αξιόπιστη πρόγνωση της προϊούσας ΗΓΕ.

Βιβλιογραφία

1. Ritchie K., Touchon J., Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. *Lancet* 2000; 355: 225-228.
2. Saykin A.J., Wishart H.A. Mild Cognitive Impairment: Conceptual Issues and Structural and Functional Brain Correlates. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2003; 8: 12-30.
3. 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.
4. Chertkow H. Mild cognitive impairment. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 401-407.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Lawton M.P., Brody E.M., Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; 9: 179-186.
9. 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.
10. 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.
11. Artero S., Touchon J., Ritchie K., Disability and mild cognitive impairment: a longitudinal population-based study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 1092-1097.
12. 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.
13. 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.
14. 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.

Αυξημένα επίπεδα 4-υδροξυ-2-εννεάλης, ενός κύριου τελικού προϊόντος της υπεροξειδωσής των λιπιδίων, στον εγκέφαλο δύο ποικιλιών ποντικών επιταχυμένης γήρανσης, των SAMP8 και SAMP10

Xuemin Ye, Ph.D.^{1#}, Jae Il Kim, Ph.D.¹, Harry C. Meeker, M.S.¹, Piotr B. Kozlowski, M.D., Ph.D.¹, Yong Sun Kim, M.D., Ph.D.², Richard Rubenstein, Ph.D.¹, Richard I. Carp, V.M.D., Ph.D.¹

¹NYS Institute for Basic Research in Developmental Disabilities, Staten Island, NY 10314 Η.Π.Α.,

²Ilsong Institute for Life Science, Hallym University, Anyang 431-060, Νότια Κορέα.

Περίληψη

Οι ποικιλίες ποντικών επιταχυμένης γήρανσης (SAMP8 και SAMP10) έχουν καθιερωθεί ως ζωικά μοντέλα της γήρανσης. Αντίθετα, το SAMR1 είναι ένα στενά συγγενικό μοντέλο με φυσιολογική πορεία γήρανσης. Η 4-υδροξυ-2-εννεάλη (HNE), ένα κύριο τελικό προϊόν της υπεροξειδωσής των λιπιδίων, παίζει σημαντικό ρόλο στις κυτταροπαθολογικές συνέπειες του οξειδωτικού στρες *in vivo*. Με χρήση μιας ανοσοκυτταροχημικής μεθόδου διαπιστώσαμε ότι στους εγκεφάλους των ποντικών SAMP8 και SAMP10 ανιχνεύονται αυξημένα επίπεδα πρωτεϊνών τροποποιημένων από την HNE, σε σύγκριση με τους εγκεφάλους των SAMR1. Πρωτεΐνες με έντονη τροποποίηση HNE ανιχνεύθηκαν στο κυτταρόπλασμα των νευρώνων, στο νευροπύλημα, στα αιμοφόρα αγγεία του οσφρητικού λοβού, στον φλοιό, στον ιππόκαμπο, στο διάφραγμα, τις παρακοιλιακές περιοχές, στον θάλαμο, στον υποθάλαμο, στο εγκεφαλικό στέλεχος και στα κύτταρα Purkinje της παρεγκεφαλίδας στους ποντικούς SAMP8 και SAMP10. Οι μελέτες μας δείχνουν ότι (1) υπάρχει οξειδωτικό στρες στους ποντικούς SAMP8 και SAMP10, όπου πιθανόν να εμπλέκεται στη διαδικασία της γήρανσης, (2) η HNE πιθανόν να συνεισφέρει στις κυτταροπαθολογικές μεταβολές του εγκεφάλου των ποντικών αυτών.

Λέξεις-κλειδιά: SAMP8, SAMP10, SAMR1, HNE, οξειδωτικό στρες, υπεροξειδωση λιπιδίων.

Εισαγωγή

Ζωικά μοντέλα επιταχυμένης γήρανσης αναπτύχθηκαν από ομόμικτης ποικιλίες ποντικών που προήλθαν από ακούσια διασταύρωση ποντικών AKR με κάποια άγνωστη ποικιλία ή ποικιλίες. Οι ποικιλίες που εμφανίζουν ενδείξεις επιταχυμένης γήρανσης ονομάζονται “senescence-accelerated mouse prone (SAMP)”.^{1,2} Κάποιες ομόμικτης ποικιλίες που προήλθαν από την ίδια διασταύρωση είναι ανθεκτικές στην πρόωρη γήρανση και ονομάζονται «ποικιλίες SAMR». έπάρχουν πολλές ποικιλίες επιταχυμένης γήρανσης και τέσσερις ποικιλίες ανθεκτικές στην επιταχυμένη γήρανση. Τα στελέχη SAMP έχουν κάποια κοινά γενικευμένα σημεία πρόωρης γήρανσης, όπως ρυτιδωμένο τρίχωμα, λорδοκύφωση, περιοπτικές δερματικές βλάβες, μειωμένη κινητικότητα και μικρότερη διάρκεια ζωής.^{1,3} Επιπλέον, κάθε στέλεχος SAMP έχει έναν ειδικό κλινικό ή παθολογικό φαινότυπο. Τέτοια κλινικά ευρήματα είναι π.χ. η πρόωρη ελάττωση στην ικανότητα μάθησης και στη μνήμη, ο καταρράκτης, η εγκεφαλική ατροφία, η γεροντική οστεοπόρωση και ο εκφυλισμός της κροταφογναθιαίας άρθρωσης. Στη σειρά ποικιλιών SAMP, οι ποντικοί SAMP8 και SAMP10 εμφανίζουν πρόωρη έναρξη και ταχεία επιδείνωση της γήρανσης, όπως διαπιστώνεται με ανάλυση της δυναμικής της γήρανσης, π.χ. με καμπύλες επιβίωσης, και με ένα σύστημα βαθμολόγησης των μεταβο-

λών που σχετίζονται με την ηλικία.³ Εμφανίζουν επίσης σημαντική ηλικιακά εξαρτώμενη επιδείνωση της μνήμης και της ικανότητας εκμάθησης κινήσεων παθητικής και ενεργητικής αποφυγής, σε σύγκριση με τους ποντικούς SAMR1.⁴ Σε σύγκριση με τη μέση διάρκεια ζωής των τεσσάρων ποικιλιών SAMR, η διάρκεια ζωής των ποικιλιών SAMP φθάνουν μόλις το 43%-85% αυτών, ενώ επτά από τις εννέα ποικιλίες έχουν διάρκεια ζωής μικρότερη από το 61% της μέσης τιμής των SAMR.^{1,2}

Οι μηχανισμοί επαγωγής επιταχυμένης γήρανσης και ηλικιακά εξαρτώμενης ελάττωσης στην ικανότητα μάθησης και στη μνήμη στις ποικιλίες SAMP8 και SAMP10 παραμένουν αδιευκρίνιστοι. Η ανάλυση της έκφρασης των ενδογενών μυϊκής λευχαιμίας (MuLV) στον εγκέφαλο ποντικών επιταχυμένης γήρανσης (SAMP8) και της σχέσης μεταξύ της έκφρασης και της εγκεφαλικής ιστοπαθολογίας από τους Jeong et al. (2002)⁵ έδειξε ότι ο MuLV πιθανόν να παίζει σημαντικό ρόλο στις διεργασίες εγκεφαλικής γήρανσης των ποντικών SAMP8. Πολλά στοιχεία δείχνουν επίσης ότι το οξειδωτικό στρες παίζει σημαντικό ρόλο σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως ο νευροεκφυλισμός, η αθηροσκλήρωση, ο διαβήτης, ο καρκίνος και η ρευματοειδής αρθρίτιδα, καθώς και στη φαρμακολογική τοξικότητα, τη βλάβη κατά τη μετισταμική επαναιμάτωση και τη γήρανση.⁸ Έχει αναφερθεί ότι οι ποντικοί SAMP8 εμφανίζουν οξειδω-

Αλληλογραφία: Dr. Xuemin Ye, New York State Institute for Basic Research in Developmental Disabilities, Staten Island, New York 10314 Η.Π.Α., αρ. τηλ.: 718-494-5155, αρ. φαξ: 718-698-0896, e-mail: XYE@hotmail.com

τικό στρες στον εγκέφαλο, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης στην αντίστοιχη παράμετρο ηλεκτρονικού παραμαγνητικού συντονισμού (EPR), της μείωσης στη δραστηριότητα της γλουταμινικής συνθετάσης και της αυξημένης περιεκτικότητας σε καρβονυλιωμένες πρωτεΐνες, σε σύγκριση με τις αντίστοιχες τιμές των ποντικών SAMR1.⁷ Έχει βρεθεί ότι η 4-υδροξυ-2-εννεάλη (HNE), ένα κύριο τελικό προϊόν της υπεροξειδωσης των λιπιδίων, παίζει σημαντικό ρόλο στις κυτταροπαθολογικές επιπτώσεις του οξειδωτικού στρες *in vivo*.⁸ Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήσαμε μια ανοσοκυτταροχημική μέθοδο για να μελετήσουμε την παρουσία και τον εντοπισμό των πρωτεϊνών που έχουν τροποποιηθεί από την HNE στον εγκέφαλο ποντικών SAMP8, SAMP10 και SAMR1. Διατυπώσαμε την υπόθεση ότι υπάρχει HNE στον εγκέφαλο των ποντικών SAMP8 και SAMP10 όπου παίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της γήρανσης και συμβάλλει στο οξειδωτικό στρες στον εγκέφαλο των ζώων επιταχυνόμενης γήρανσης.

Υλικά και μέθοδοι

Ζώα

Οι ποικιλίες SAMP8/Ta, SAMP10/Ta και SAMR1/Ta ήταν ευγενική προσφορά του Toshio Takeda (Πανεπιστήμιο Kyoto, Ιαπωνία) και έχουν διατηρηθεί στις αποικίες μας τα τελευταία 10 χρόνια ως ομόμικτες ποικιλίες. Προμηθευτήκαμε ποντικούς AKR/J και C57BL/6J από την Jackson Laboratories (Bar Harbour, ME, Η.Π.Α.). Κατόπιν, ελήφθησαν ζώα SAMR1 και SAMP8 ελεύθερα παθογόνων από τους δρ. J.F. Flood και J.E. Morley (1994)⁹ και διατηρήθηκαν σε κλωβούς Thoren, σε καθαρές εγκαταστάσεις χωριστές από την κύρια αποικία. Από τους ποντικούς αυτούς ελήφθησαν δείγματα αίματος που ελέγχθηκαν ορολογικά για την παρουσία κοινών παθογόνων του ποντικού, στο εργαστήριο ορολογικών εξετάσεων Charles River Laboratories. Οι ποντικοί αυτοί παρέμεναν ελεύθεροι παθογόνων. Όλοι οι ποντικοί παρέμεναν σε 12ωρο κύκλο φωτός/σκότους και λάμβαναν τροφή και νερό *ad libitum*. Κάθε ομάδα περιλάμβανε τουλάχιστον επτά ποντικούς. Τα πειράματα εγκρίθηκαν από την Επιτροπή Φροντίδας και Χρήσης Ζώων του ινστιτούτου μας.

Παρασκευή ιστών

Όλοι οι ποντικοί (ηλικίας 15 ετών περίπου) αναισθητοποιήθηκαν με ενδοπεριτοναϊκή έγχυση νατριούχου πεντοβαρβιτάλης (Nembutal) και ακολούθησε ενδοκαρδιακή διαβροχή με φυσιολογικό ορό ρυθμισμένο με φωσφορικό (PBS) και κατόπιν με διάλυμα παραφορμαλδεΐδης 4% σε PBS. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε ανατομία των εγκεφάλων. Δείγματα εγκεφάλου μονιμοποιήθηκαν με ολονύκτια εμβάπτιση στο ίδιο διάλυμα μονιμοποίησης και χωρίστηκαν σε επτά τομές που αντιστοιχούσαν στα επίπεδα 180, 250, 340 και 500 του άτλαντα του μυϊκού εγκεφάλου Sidman.¹⁰ Δείγματα ιστού εγκλειστήκαν κατόπιν σε κύβους παραφίνης και κόπηκαν σε ιστολογικές τομές πάχους 7 μm. Οι τομές τοποθετήθηκαν σε πλακίδια επικαλυμμένα με πολυ-L-λυσίνη και αφέθηκαν να στεγνώσουν όλη νύκτα στους 37°C.

Ανοσοκυτταροχημική εξέταση

Οι τομές αποκηρώθηκαν σε ξυλένιο, τοποθετήθηκαν σε 100% αιθανόλη και επανυδατώθηκαν μέσω διαλυμάτων βαθμιδωτής περιεκτικότητας σε αιθανόλη, πριν από την έκπλυση σε PBS. Η ανοσολογική χρώση πραγματοποιήθηκε με κιτ ανοσοανίχνευσης για την ανίχνευση πρωτογενών αντισωμάτων ποντικού σε ιστό ποντικού (κιτ M.O.M. ή κιτ Vectastain ABC, Vector Laboratories, Burlingame, CA, Η.Π.Α.). Οι ενδογενείς υπεροξειδάσες κατασβέστηκαν με διάλυμα 3% H₂O₂ σε 100% μεθανόλη επί 15 λεπτά. Τα μη ειδικά ενζυμικά κέντρα καταστάθηκαν μέσω έκθεσης σε διάλυμα καταστολής Ig ποντικού σε PBS επί 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, οι τομές επώαστηκαν όλη νύκτα στους 4°C με μονοκλωνική πρωτεΐνη anti-HNE ποντικού (1:200) (προσφορά του Koji Uchida, Πανεπιστήμιο Nagoya, Ιαπωνία). Για εξετάσεις αρνητικού ελέγχου, το πρωτογενές αντίσωμα αντικαταστάθηκε από μη ανοσολογικό ορό κουνελιού ή ορό ποντικού. Για την υπερευαίσθητη δοκιμασία αλκαλικής φωσφατάσης, μετά από την αντίδραση του πρωτογενούς αντισώματος και τις εκπλύσεις, οι τομές επώαστηκαν διαδοχικά σε θερμοκρασία δωματίου με βιοτινυλιωμένο δευτερογενές αντίσωμα (1:100), στρεπταβιδίνη συζευγμένη με αλκαλική φωσφατάση (1:100) και χρωμογόνο υπόστρωμα (BioGenex Laboratories, San Ramon, CA).¹¹ Κάποια από τα πλακίδια υποβλήθηκαν σε επίχρωση με ιώδες του κρεσουλίου.

Αποτελέσματα

Ο Πίνακας 1 συγκρίνει την ένταση της ανοσολογικής χρώσης HNE στις εγκεφαλικές περιοχές ποντικών SAMR1, SAMP8 και SAMP10. Στους εγκεφάλους των ποντικών SAMP8 και SAMP10 παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα πρωτεϊνών τροποποιημένων από την HNE σε σύγκριση με τους εγκεφάλους ελέγχου των ποντικών SAMR1. Εντοπίστηκε έντονη χρώση πρωτεϊνών HNE στο κυτταρόπλασμα των νευρώνων, στο νευροπίλημα και στα αιμοφόρα αγγεία του σφρηθητικού λοβού, στον φλοιό, τον ιππόκαμπο, το διάφραγμα, τις παρακοιλιακές περιοχές, τον θάλαμο, τον υπο-

Πίνακας 1. Σύγκριση της έντασης της ανοσολογικής χρώσης HNE στις εγκεφαλικές περιοχές ποντικών SAMR1, SAMP8 και SAMP10.

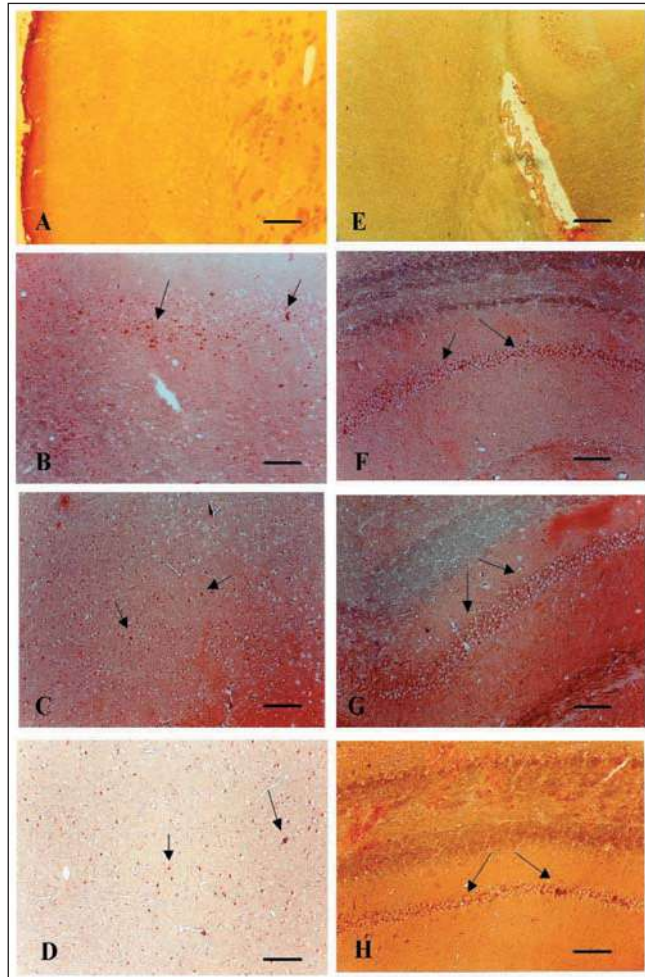
Περιοχές	SAMR1	SAMP8	SAMP10
Φλοιός	+	+++	+++
Διάφραγμα	+	++	++
Ιππόκαμπος	+	+++	+++
Θάλαμος	+	+++	++
Υποθάλαμος	+	++	++
Εγκεφαλικό στέλεχος	+	+++	++
Παρεγκεφαλίδα	+	+++	+++

Σημείωση: +: χαμηλή ένταση, ++: μέτρια ένταση, +++: ισχυρή ένταση.

θάλαμο και το εγκεφαλικό στέλεχος, ενώ παρατηρήθηκε επίσης χρώση στα κύτταρα Purkinje των παρεγκεφαλίδων των ποντικών SAMP8 και SAMP10.

Στον φλοιό των ποντικών SAMR1 παρατηρήθηκε πολύ ασθενής χρώση HNE λίγων μόνο νευρώνων (Εικ. 1Α). Αντί-

θετα, υπήρχαν πολύ περισσότερα κύτταρα με ανοσολογική χρώση HNE στον φλοιό των ποντικών SAMP8 και SAMP10 απ' ό,τι στον φλοιό των ποντικών SAMR1 (Εικ. 1B-1D). Νευ-

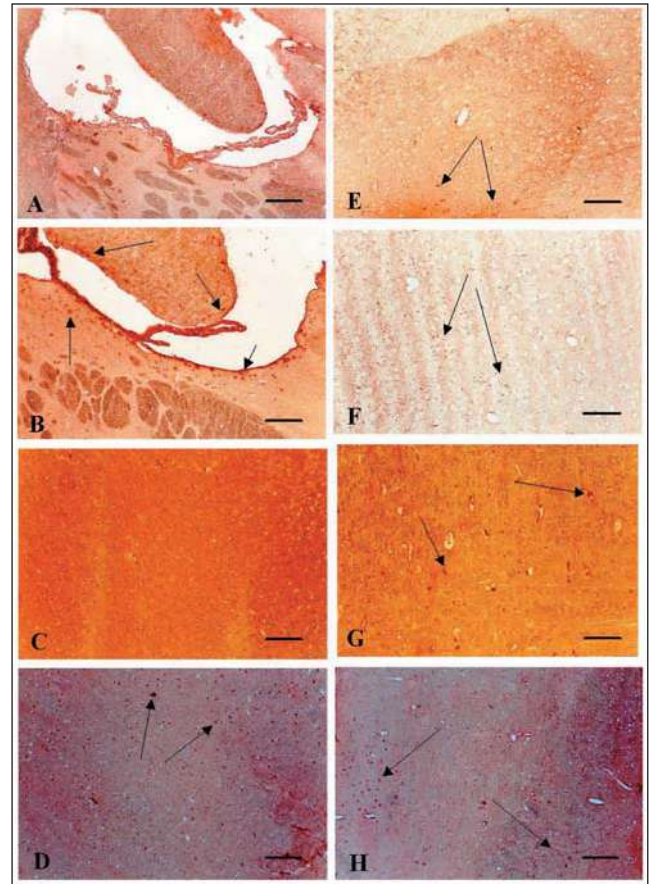


Εικόνα 1.

- A. Πολύ λίγες νευρώνες, με ασθενή ανοσολογική χρώση HNE, εντοπίζονται στον φλοιό (στιβάδα I έως στιβάδα VI) ποντικών SAMR1. Ράβδος: 200 μ m.
 B. Αυξημένος αριθμός νευρώνων (βέλη) και ένταση χρώσης HNE στον φλοιό (μετωποβρεγματικός φλοιός, στιβάδα II, κινητική περιοχή) ποντικών SAMP8. Ράβδος: 100 μ m.
 C. Αυξημένος αριθμός και ένταση χρώσης HNE σε νευρώνες (βέλη) και κύτταρα αιμοφόρων αγγείων στον φλοιό (στιβάδες III-VI) ποντικών SAMP8. Ράβδος: 100 μ m.
 D. Αυξημένος αριθμός νευρώνων (βέλη) και ένταση χρώσης HNE στον φλοιό (στιβάδες III-VI) ποντικών SAMP10. Ράβδος: 100 μ m.
 E. Πολύ λίγες νευρώνες, με ασθενή ανοσολογική χρώση HNE, εντοπίζονται στον φλοιό, την παρακοιλιακή περιοχή και τον ιππόκαμπο ποντικών SAMR1. Ράβδος: 200 μ m.
 F. Αυξημένος αριθμός και ένταση χρώσης HNE σε νευρώνες (βέλη) και κύτταρα αιμοφόρων αγγείων στον ιππόκαμπο (CA2) ποντικών SAMP8. Ράβδος: 100 μ m.
 G. Αυξημένος αριθμός και ένταση χρώσης HNE σε νευρώνες (βέλη) και κύτταρα αιμοφόρων αγγείων στον ιππόκαμπο (CA1) ποντικών SAMP8. Ράβδος: 100 μ m.
 H. Αυξημένος αριθμός και ένταση χρώσης HNE σε νευρώνες (βέλη) και κύτταρα αιμοφόρων αγγείων στον ιππόκαμπο (CA2) ποντικών SAMP10. Ράβδος: 100 μ m.

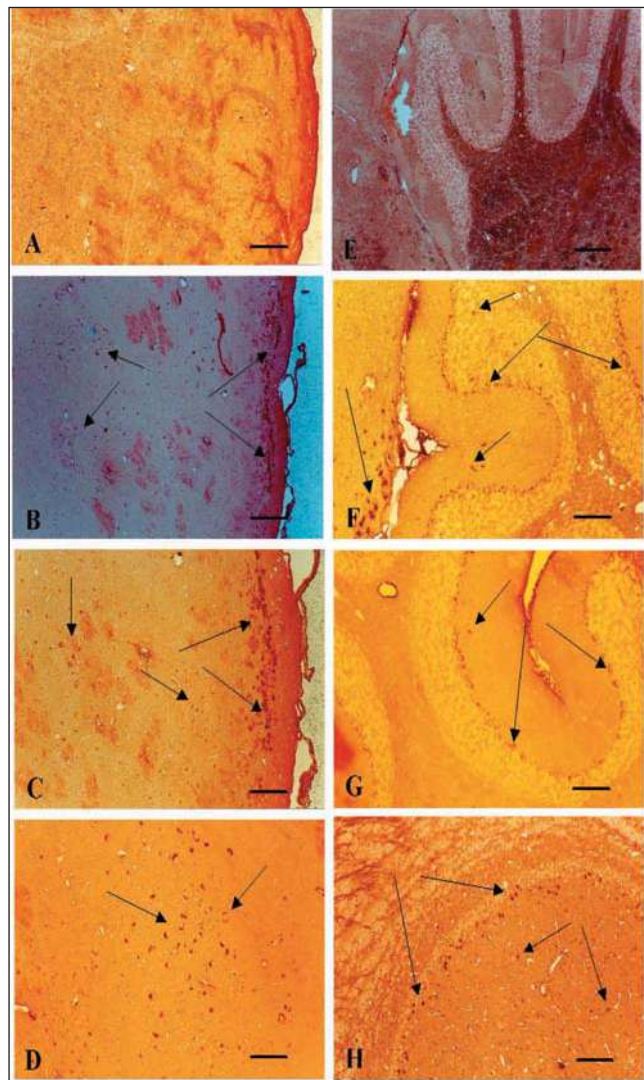
ρώνες με έντονη ανοσολογική χρώση HNE παρατηρήθηκαν σε όλες τις στιβάδες του φλοιού, και κυρίως στις στιβάδες 1 και 2 (Εικ. 1B). Ανοσοαντιδραστικότητα HNE παρατηρήθηκε στο κυτταρόπλασμα και κοντά στον πυρήνα των νευρώνων (Εικ. 1B-1D), καθώς και στα κύτταρα των αιμοφόρων αγγείων των ποντικών SAMP8 και SAMP10 (Εικ. 1B-1D).

Ως προς τον ιππόκαμπο, παρατηρήθηκε μόνο ασθενής ανοσολογική χρώση HNE σε νευρώνες στην παρακοιλιακή περιοχή και στον ιππόκαμπο των ποντικών SAMR1 (Εικ. 1E). Αυξημένη ανοσολογική χρώση τόσο νευρώνων (βέλη) όσο και κυττάρων των αιμοφόρων αγγείων παρατηρήθηκε στον ιππόκαμπο ποντικών SAMP8 (Εικ. 1F και 1G) και SAMP10 (Εικ. 1H).



Εικόνα 2.

- A. Πολύ λίγες νευρώνες, με ασθενή ανοσολογική χρώση HNE, παρατηρήθηκαν στην παρυφή του ιππόκαμπου, στις τερματικές ταινίες και στην υποεπενδυματική στιβάδα των πλάγιων κοιλιών ποντικών SAMR1. Ράβδος: 200 μ m.
 B. Αυξημένος αριθμός νευρώνων και ένταση χρώσης HNE (βέλη) παρατηρήθηκαν στην παρυφή του ιππόκαμπου, στις τερματικές ταινίες και στην υποεπενδυματική στιβάδα των πλάγιων κοιλιών ποντικών SAMP8. Ράβδος: 200 μ m.
 C. Πολύ λίγες νευρώνες, με ασθενή ανοσολογική χρώση HNE, παρατηρήθηκαν στον θάλαμο ποντικών SAMR1. Ράβδος: 100 μ m.
 D. Αυξημένος αριθμός νευρώνων (βέλη) και ένταση χρώσης HNE παρατηρήθηκαν στον θάλαμο ποντικών SAMP8. Ράβδος: 100 μ m.
 E - H. Αυξημένος αριθμός και ένταση χρώσης HNE σε νευρώνες (βέλη) και κύτταρα αιμοφόρων αγγείων στον υποθάλαμο (E), τον φακοειδή πυρήνα (F), το εγκεφαλικό στέλεχος stem (G) και τους παρακυτταρικούς δικτυακούς πυρήνες (H) ποντικών SAMP8. Ράβδος: 100 μ m.



Εικόνα 3.

A. Πολύ λίγοι νευρώνες, με ασθενή ανοσολογική χρώση HNE, παρατηρήθηκαν στις περιοχές του εγκεφαλικού στελέχους ποντικών SAMR1. Ράβδος: 100 \approx m.

B - C. Αυξημένος αριθμός νευρώνων (βέλη) και ένταση χρώσης HNE παρατηρήθηκαν στις περιοχές των nuclei gigantocellularis και paragigantocellularis reticularis lateralis ποντικών SAMP8. B. Ράβδος: 200 \approx m. C. Ράβδος: 100 \approx m.

D. Αυξημένος αριθμός νευρώνων (βέλη) και ένταση χρώσης HNE παρατηρήθηκαν στις περιοχές των παρεγκεφαλιδικών nuclei interpositi ποντικών SAMP8. Ράβδος: 50 \approx m.

E. Πολύ λίγοι νευρώνες, με ασθενή ανοσολογική χρώση HNE, παρατηρήθηκαν στις περιοχές της παρεγκεφαλίδας και στις παρακοιλιακές περιοχές ποντικών SAMR1. Ράβδος: 200 \approx m.

F. Αυξημένος αριθμός και ένταση χρώσης HNE παρατηρήθηκαν σε νευρώνες (βέλη) και κύτταρα Purkinje (βέλη) σε παρακοιλιακές περιοχές και στην παρεγκεφαλίδα ποντικών SAMP8. Ράβδος: 100 \approx m.

G. Αυξημένος αριθμός και ένταση χρώσης HNE παρατηρήθηκαν σε νευρώνες (βέλη) και κύτταρα Purkinje (βέλη) στην παρεγκεφαλίδα ποντικών SAMP10. Ράβδος: 100 \approx m.

H. Αυξημένος αριθμός και ένταση χρώσης HNE παρατηρήθηκαν σε νευρώνες (βέλη) και κύτταρα αιμοφόρων αγγείων (βέλη) στον οσφρητικό βολβό ποντικών SAMP10. Ράβδος: 100 \approx m.

Το μεγαλύτερο μέρος της χρώσης εντοπίστηκε στην κοκκιώδη στιβάδα και στη στιβάδα πυραμιδικών κυττάρων του ιππόκαμπου, καθώς και στην οδοντωτή έλικα. Υπήρχαν περισσότερα κύτταρα αιμοφόρων αγγείων που χρωματίζονταν με χρώση HNE στο σύμπλεγμα του ιππόκαμπου των ποντικών SAMP8 και SAMP10 απ' ό,τι των ποντικών SAMR1.

Νευρώνες με εντονότερη χρώση HNE παρατηρήθηκαν στην παρυφή του ιππόκαμπου, στις τερματικές ταινίες και στην υποεπενδυματική στιβάδα της πλάγιας κοιλίας των ποντικών SAMP8 σε σύγκριση με τους ποντικούς SAMR1 (Εικ. 2A και 2B). Αυξημένη ανοσολογική χρώση HNE νευρώνων και κυττάρων αιμοφόρων αγγείων παρατηρήθηκε στον θάλαμο (Εικ. 2D), τον υποθάλαμο (Εικ. 2E), τον φακοειδή πυρήνα (Εικ. 2F), το εγκεφαλικό στέλεχος (Εικ. 2G) και τους παρακυτταρικούς δικτυωτούς πυρήνες (Εικ. 2H) των ποντικών SAMP8 σε σύγκριση με τους ποντικούς SAMR1. Μέσα στον θάλαμο, ανοσοαντιδραστικότητα HNE παρατηρήθηκε σε νευρώνες πολλών περιοχών, όπως ο πλάγιος ηνιακός πυρήνας και ο παρακοιλιακός θαλαμικός πυρήνας. Οι ποντικοί SAMP8 και SAMP10 εμφανίζουν αυξημένη ανοσοαντιδραστικότητα HNE στον υποθάλαμο, ιδίως στον παρακοιλιακό υποθάλαμο και στην προοπτική περιοχή.

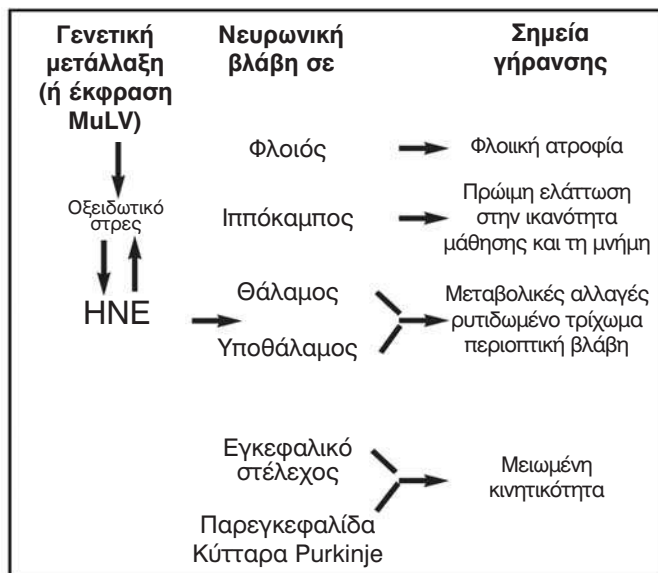
Πολύ λίγοι και ασθενώς χρωματιζόμενοι νευρώνες παρατηρήθηκαν στις περιοχές του εγκεφαλικού στελέχους των ποντικών SAMR1 (Εικ. 3A). Αντίθετα, ο αριθμός και η ένταση της χρώσης HNE (βέλη) ήταν αυξημένα στους περιοχές των παρεγκεφαλιδικών nuclei interpositus, gigantocellularis και paragigantocellularis reticularis lateralis στους ποντικούς SAMP8 (Εικ. 3B-3D). Υπήρχαν περισσότεροι έντονα χρωματιζόμενοι πυρήνες στην παρεγκεφαλίδα και τις παρακοιλιακές περιοχές και στα κύτταρα Purkinje (βέλη) των ποντικών SAMP8 και SAMP10 (Εικ. 3F και 3G) σε σύγκριση με τους ποντικούς SAMR1 (Εικ. 3E). Μέσα στο οσφρητικό φύμα, το εντονότερο χαρακτηριστικό ήταν η έντονη χρώση των νευρώνων στην έσω πλεγματούδη στιβάδα του οσφρητικού βολβού στους ποντικούς SAMP8 και SAMP10. Χρώση HNE εντοπίστηκε επίσης στα κύτταρα των αιμοφόρων αγγείων (Εικ. 3H).

Συζήτηση

Οι μηχανισμοί επαγωγής επιταχυμένης γήρανσης και ηλικιακά εξαρτώμενων ελαττώσεων στην ικανότητα μάθησης και στη μνήμη των ποντικών SAMP8 και SAMP10 παραμένουν άγνωστοι. Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι υπάρχουν πολύ χαμηλά επίπεδα HNE στον εγκέφαλο των ποντικών-μαρτύρων SAMR1 και σημαντικά αυξημένα επίπεδα στον εγκέφαλο των ποντικών SAMP8 και SAMP10. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι τα αυξημένα επίπεδα HNE πιθανόν να σχετίζονται με την απώλεια μνήμης και την επιτάχυνση της διαδικασίας γήρανσης που παρατηρούνται στους ποντικούς SAMP8 και SAMP10. Οι Takemura et al. (12) περιέγραψαν μια ταχύτερη ηλικιακά εξαρτώμενη αύξηση της χρώσης πρωτεΐνων παρόμοιων με το β -αμυλοειδές (AP) στο κεντρικό νευρικό σύστημα, με χρήση πολυκλωνικών αντισωμάτων εναντίον των AP σε ποντικούς SAMP8, σε σύγκριση με ποντικούς-μάρτυρες SAMR1 αντίστοιχης ηλικίας. Οι περιοχές του εγκεφάλου των ποντικών SAMP8 όπου παρατηρήθηκε η μεγαλύτερη ένταση χρώσης AP ήταν ο υπερμε-

σολόβιος φλοιός, ο ιππόκαμπος, το διάφραγμα και το εγκεφαλικό στέλεχος. Η κατανομή του β-αμυλοειδούς στους ποντικούς SAMP8 είναι παρόμοια με την κατανομή των πρωτεϊνών με τροποποίηση HNE στους ποντικούς SAMP8 και SAMP10 που περιγράφεται στην παρούσα μελέτη. Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι ανιχνεύθηκαν πρωτεΐνες έντονα τροποποιημένες από την HNE στο κυτταρόπλασμα των νευρώνων, στο νευροπίλημα και στα αιμοφόρα αγγεία του οσφρητικού λοβού, στον φλοιό, στον ιππόκαμπο, στο διάφραγμα, στις παρακοιλιακές περιοχές, στον θάλαμο, στον υποθάλαμο, στο εγκεφαλικό στέλεχος και στα κύτταρα Purkinje της παρεγκεφαλίδας των ποντικών SAMP8 και SAMP10. Πράγματι, έχει προταθεί η άποψη ότι η υπεροξειδωση των λιπιδίων από τις ελεύθερες ρίζες πιθανόν να εμπλέκεται στον σχηματισμό των εναποθέσεων αμυλοειδούς που παρατηρούνται στην αμυλοειδωση Alzheimer.¹³ Τα αποτελέσματά μας υποστηρίζουν την υπόθεση πως πιθανόν να επιτελείται υπεροξειδωση λιπιδίων σε όλους τους τύπους εναποθέσεων αμυλοειδών στην εντοπισμένη και στη συστηματική αμυλοειδωση, όπως προτείνουν οι Ando et al. (1998).¹³ Έχει αναφερθεί επίσης η ανακάλυψη πως πολλά περιαγγειακά κύτταρα στον εγκέφαλο των ασθενών με νόσο Alzheimer αντιδρούν στα αντισώματα κατά της HNE.¹³ Η παρουσία αυξημένης ποσότητας πρωτεϊνών τροποποιημένων από την HNE στα περιαγγειακά κύτταρα του εγκεφάλου των ποντικών SAMP8 και SAMP10 δείχνει ότι τα κύτταρα αυτά πιθανόν να υφίστανται οξειδωτικό στρες και να συμβάλουν στον σχηματισμό αμυλοειδούς, όπως προτείνουν οι Ando et al. (1998).¹³ Πολλά πειραματικά στοιχεία υποστηρίζουν την άποψη πως η γήρανση εν γένει, αλλά και η γήρανση του ΚΝΣ ειδικότερα, συνδέεται με τη βλάβη που προκαλούν οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και τα ενδιάμεσα προϊόντα τους.^{11,14-16} Έχει διαπιστωθεί ηλικιοεξαρτώμενη αύξηση στην περιεκτικότητα ουσιών που αντιδρούν στο θειοβαρβιτουρικό οξύ (TBARS) και χαμηλό επίπεδο γλουταθειόνης σε ποντικούς SAMP8.¹⁷ Διαπιστώθηκε επίσης ότι οξειδωμένες πρωτεΐνες συσσωρεύονται στον εγκέφαλο των ποντικών SAMP8 ταχύτερα απ' ότι των ποντικών SAMR1.⁷ Ο εγκέφαλος είναι ιδιαίτερα ευπαθής στις οξειδωτικές βλάβες λόγω του υψηλού ρυθμού κατανάλωσης οξυγόνου, την υψηλή περιεκτικότητα σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και σε μέταλλα μετάπτωσης όπως ο σίδηρος, σε συνδυασμό με τη χαμηλή συγκέντρωση κυτταροπλασματικών αντιοξειδωτικών.¹⁸ Η υπεροξειδωση λιπιδίων στις κυτταρικές μεμβράνες, μαζί με την οξειδωτική βλάβη σε πρωτεΐνες και DNA, έχουν προταθεί ως πιθανές εξηγήσεις για την ηλικιακά εξαρτώμενη ελάττωση της λειτουργίας πολλών οργάνων, συμπεριλαμβανομένου και του εγκεφάλου.¹⁹ Η υπεροξειδωση των λιπιδίων αποτελεί συνέπεια της παραγωγής και της διάδοσης των αντιδράσεων των ελεύθερων ριζών, κυρίως με τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα της κυτταρικής μεμβράνης, και εμπλέκεται στην παθογένεση πολλών νοσογόνων διεργασιών.⁶ Η υπεροξειδωτική διάσπαση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων ενέχεται επίσης σε πολλές μορφές κυτταρικής βλάβης, κυρίως αυτών που οφείλονται σε κάποιες τοξικές ουσίες.²⁰ Τέτοιες είναι τα αλογονοαλκά-

νια, ο τετραχλωριούχος άνθρακας, το τριχλωροβρωμομεθάνιο, το χλωροφόρμιο, το διβρωμοαιθάνιο και το αλοθάβιο, ενώ έχει διαπιστωθεί ότι η παρακεταμόλη, το βρωμοβενζόλιο, ο σίδηρος, οι διπυριδυλικές ενώσεις, η αλλυλοαλκοόλη και, σε μερικές περιπτώσεις, η αιθανόλη διεγείρουν την υπεροξειδωση.²¹ Έχει αναφερθεί η ανακάλυψη ότι οι αλδεΐδες που παράγονται ενδογενώς κατά την υπεροξειδωση εμπλέκονται αιτιολογικά στις περισσότερες από τις φυσιοπαθολογικές επιδράσεις που συνδέονται με το οξειδωτικό στρες των κυττάρων και των ιστών.²² Από τις αλδεΐδες που παράγονται από την υπεροξειδωση των λιπιδίων, η HNE θεωρείται σε μεγάλο βαθμό υπεύθυνη για τις κυτταροπαθολογικές επιδράσεις που παρατηρούνται κατά το οξειδωτικό στρες in vivo.²² Η HNE παίζει ρόλο στην αναστολή της σύνθεσης των πρωτεϊνών και του DNA, στην αδρανοποίηση των ενζύμων, στη διέγερση της φωσφολιπίσης C και στην ελάττωση της επικοινωνίας μέσω των χασματοσυνδέσμων. Η HNE ρυθμίζει την έκφραση πολλών γονιδίων, όπως τα γονίδια c-myc και των σφαιρινών,²³ του προκολλαγόνου τύπου I,²⁴ των γονιδίων της αναγωγής της αλδολάσης,²⁵ του c-myc²⁶ και του αυξητικού παράγοντα μετασχηματισμού 1.²⁷ Η επεξεργασία επιθηλιακών ηπατικών κυττάρων επίμυ (RL34) με HNE προκάλεσε απομάκρυνση της ενδοκυττάριας γλουταθειόνης (GSH) και παραγωγή HNE δεσμευμένης σε πρωτεΐνες στις μεμβράνες των κυττάρων του πλάσματος. Επιπλέον, η HNE επάγει έντονα την ενδοκυττάρια παραγωγή υπεροξειδίου και ενεργοποιεί τις οδούς μετάδοσης σημάτων στρες όπως η N-τελική κινάση c-Jun (JNK) και η πρωτεϊνοκινάση που ενεργοποιείται από το μιτογόνο p38 (MAPK) στα κύτταρα αυτά.⁸ Η HNE διεγείρει κυτταρικές σηματοδοτικές οδούς που οδηγούν στην ενεργοποίηση της ενεργοποιητικής πρωτεΐνης 1 (AP-1).^{8,28} Έχει διαπιστωθεί επίσης ότι η HNE επάγει την έκφραση της γλουταθειονικής S-τρανσφεράσης (GST-P), του ενζύμου που επάγει τη σύζευξη αντιδραστικών χημικών ουσιών με τη γλουταθειόνη και παίζει σημαντικό ρόλο στην προστασία των κυττάρων από τη οξειδωτική βλάβη.²⁹ Η HNE είναι ισχυρός νευροτοξικός παράγοντας και απαντά σε υψηλότερα επίπεδα στον εγκέφαλο των πασχόντων από νόσο Alzheimer, νόσο Parkinson και μυατροφικής πλάγιας σκλήρυνσης (ALS).^{13,30-32} Τα επίπεδά της στον εγκέφαλο αυξάνονται μετά από ισχαιμική βλάβη.³³ Η HNE είναι ισχυρή αντιδρώσα ουσία και μπορεί να ενωθεί με πολλούς κυτταρικούς στόχους,²² ενώ έχει επίσης την ικανότητα να επηρεάζει το πρωτεόσωμα.³⁴ Η επίδραση της HNE στο πρωτεόσωμα μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του επιπέδου πρωτεϊνών που δεν έχουν δεχθεί τελική επεξεργασία, αλλά έχουν ενωθεί με ουβικιτίνη.^{35,36} Διάρκως περισσότερα στοιχεία δείχνουν ότι τα αυξημένα επίπεδα πρωτεϊνών που έχουν ενωθεί με την ουβικιτίνη ή δεν έχουν υποβληθεί σε τελική επεξεργασία καθιστούν τα κύτταρα ευπαθή στο οξειδωτικό στρες και την απόπτωση.^{37,38} Η επεξεργασία κυτταρικών σειρών NT-2 και SK-N-MC με HNE οδήγησε σε απόπτωση των κυττάρων. Η σύνδεση της HNE με το πρωτεόσωμα προκαλεί αύξηση των καρβονυλιωμένων και των ενωμένων με ουβικιτίνη πρωτεϊνών και μείωση της λειτουργίας του πρωτεοσώματος. Παρατηρήθηκε επίσης μειωμένη μεταβολική



Εικόνα 4. Πιθανές συνέπειες του οξειδωτικού στρες και εγκεφαλική βλάβη σε ποντικούς SAMP8 και SAMP10.

δραστηριότητα, παραγωγή κυτοχρώματος C και ενεργοποίηση της κασπάσης-3, ενώ ακολούθησαν αποπτωτικές μεταβολές όπως η συμπύκνωση της χρωματίνης, η συρρίκνωση των κυττάρων, ο κατακερματισμός του DNA και ο κυτταρικός θάνατος.³⁹

Έχει αναφερθεί ότι η έκφραση του ενδογενούς MuLV είναι αυξημένη στον εγκέφαλο των ποντικών SAMP8 σε σύγκριση με τους ποντικούς SAMR1.^{5,40,41} Η εξέταση με ανοσοκυταροχημικές μεθόδους και με ηλεκτρονική μικροσκοπία έδειξε ότι ο MuLV εντοπίζεται σε σημεία όπου υπάρχει αστροκυττάρωση και σχηματισμός κενοτοπιών. Έχει προταθεί η άποψη ότι ο MuLV μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στις διεργασίες εγκεφαλικής γήρανσης σε ποντικούς SAMP8.^{41,42} Απαιτούνται περισσότερες έρευνες πάνω στη σχέση μεταξύ της αυξημένης έκφρασης MuLV και του αυξημένου οξειδωτικού στρες σε ποντικούς SAMP8. Είναι πιθανόν ότι η υπερέκφραση του MuLV μπορεί να προκαλέσει οξειδωτικό στρες στους ποντικούς SAMP8.

Η Εικόνα 4 δείχνει τα πιθανά αποτελέσματα του οξειδωτικού στρες στον εγκέφαλο των ποντικών SAMP8 και SAMP10. Τα αποτελέσματά μας δείχνουν μια γενική αύξηση στις πρωτεΐνες με τροποποίηση HNE στους νευρώνες του εγκεφάλου των ποντικών SAMP8 και SAMP10 σε σύγκριση με τους ποντικούς SAMR1, ιδίως στις στιβάδες 1 και 2 του φλοιού και στην κοκκιώδη στιβάδα και τη στιβάδα πυραμιδικών κυττάρων του ιππόκαμπου. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε άγνωστες γενετικές μεταλλάξεις στους ποντικούς SAMP8 και SAMP10 ή στην υπερέκφραση του MuLV που προκαλεί γενικό οξειδωτικό στρες στον εγκέφαλο. Η αύξηση στο οξειδωτικό στρες μπορεί να οδηγήσει σε παραγωγή πρωτεϊνών τροποποιημένων από την HNE, η οποία με τη σειρά της προκαλεί αύξηση του οξειδωτικού στρες. Τα αυξημένα επίπεδα τέτοιων πρωτεϊνών στους νευρώνες αυτούς πιθανόν να ευθύνονται για τη μεταβολή των φυσιολογικών λειτουργιών των νευρώνων και για την ατροφία του φλοιού που παρατηρείται στα ζώα αυτά.⁴³⁻⁴⁶

Επειδή οι νευρώνες του ιππόκαμπου είναι σημαντικοί για τη μνήμη και τις ικανότητες μάθησης, το αυξημένο επίπεδο τροποποιημένων πρωτεϊνών στους νευρώνες αυτούς ίσως παίζει σημαντικό ρόλο στην πρώιμη ελάττωση της ικανότητας μάθησης και της μνήμης στους ποντικούς SAMP8 του SAMP10. Ο νευρωνικός εκφυλισμός του θαλάμου και του υποθαλάμου μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία του νευροενδοκρινικού συστήματος και μεταβολικές μεταβολές που οδηγούν σε γενικά σημεία γήρανσης όπως το ρυτιδωμένο τρίχωμα και οι περιοπτικές δερματικές βλάβες. Παρατηρήσαμε αυξημένα επίπεδα πρωτεϊνών με τροποποίηση HNE στους νευρώνες του εγκεφαλικού στελέχους και των κυττάρων Purkinje στην παρεγκεφαλίδα των ποντικών SAMP8 και SAMP10 σε σύγκριση με τους ποντικούς SAMR1. Καθώς τα κύτταρα Purkinje παίζουν σημαντικό ρόλο στην κινητική λειτουργία, είναι πιθανόν ότι η βλάβη στους νευρώνες αυτούς λόγω του οξειδωτικού στρες από την HNE είναι υπεύθυνη για τη μειωμένη κινητικότητα των ποντικών SAMP8 και SAMP10. Τέλος, τα αυξημένα επίπεδα τροποποιημένων πρωτεϊνών στους νευρώνες πιθανόν να προκαλούν νευρωνική απόπτωση, νευροεκφυλισμό και εγκεφαλική ατροφία στον εγκέφαλο των ποντικών αυτών. Οι μελέτες μας δείχνουν ότι: (1) οξειδωτικό στρες εκδηλώνεται στους ποντικούς SAMP8 και SAMP10 και πιθανόν να παίζει κάποιον ρόλο στη διαδικασία γήρανσης, (2) η HNE συμβάλλει στην οξειδωτική βλάβη του εγκεφάλου των ζώων επιταχυμένης γήρανσης.

Βιβλιογραφία

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-butyl-phenylnitron. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 674-8.
8. Uchida K., Shiraiishi 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., Kasczak 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 gran-

- ular 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., Sälhy 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 Ageing Dev* 1993; 71: 23-30.
 18. Reiter R.J., Oxidative processes and antioxidative 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., Gigliani 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., Chiarpotto 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 hydroperoxy-icosatetraenoic 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. McKracken 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.

Ο ανταγωνιστής του ισταμινικού υποδοχέα H2 σιμετιδίνη ενεργοποιεί τη μικρογλοία σε διαγονιδιακούς ποντικούς 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, #}

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.

Περίληψη

Επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν ότι υπάρχει αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της χρήσης ανταγωνιστών του ισταμινικού υποδοχέα H2 και της νόσου Alzheimer. Οι διαγονιδιακοί ποντικοί APP+PS1 εναποθέτουν αμυλοειδές και εκδηλώνουν απώλεια μνήμης με τρόπο παρόμοιο με τη νόσο Alzheimer. Για τον λόγο αυτόν, χορηγήσαμε δίαιτα που περιείχε τον ανταγωνιστή του H2 υποδοχέα σιμετιδίνη σε διαγονιδιακούς ποντικούς και σε μη διαγονιδιακά αδέρφια αυτών, από την ηλικία των 3 μέχρι την ηλικία των 15 μηνών. Η σιμετιδίνη δεν τροποποίησε την απώλεια μνήμης που παρατηρείται στα διαγονιδιακά ζώα, αλλά προκάλεσε ελαφρά μείωση στην δραστηριότητα λαβυρίνθου έ στα διαγονιδιακά και στα φυσιολογικά ζώα. Η σιμετιδίνη απέτυχε να μεταβάλει την εναπόθεση αμυλοειδούς στα διαγονιδιακά ζώα, όπως διαπιστώθηκε με εξετάσεις ανοσοϊστοχημείας Αβ, χρώση με ερυθρό του Κονγκό και χρώση με θειοφλαβίνη S, αλλά αύξησε σημαντικά τη μικρογλοιακή ενεργοποίηση που σχετίζεται με τις εναποθέσεις αμυλοειδούς, όπως διαπιστώθηκε με ανοσοϊστοχημική εξέταση των CD45 και CD11b. Δεν παρατηρήθηκε τέτοια αύξηση στους μη διαγονιδιακούς ποντικούς που έλαβαν σιμετιδίνη. Καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι, εάν οι ανταγωνιστές υποδοχέων ισταμίνης H2 προσφέρουν αποτελεσματική προφύλαξη από την εκδήλωση νόσου Alzheimer, ο μηχανισμός της δράσης αυτής είναι ανεξάρτητος από την εναπόθεση αμυλοειδούς.

Λέξεις-κλειδιά: σιμετιδίνη, αμυλοειδές, μικρογλοία, υποδοχέας H2, διαγονιδιακός ποντικός APP

Εισαγωγή

Η νόσος Alzheimer είναι μια προϊούσα νευροεκφυλιστική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από τη δημιουργία γεροντικών πλακών, αποτελούμενων κυρίως από σύμπλοκα πρωτεΐνης Αβ, τα οποία σχηματίζουν ινώδη συμπλέγματα.¹ Η απώλεια συνάψεων, τα ενδοκυττάρια συμπλέγματα νευροϊνιδίων, οι δυστροφικοί νευρίτες και η νευρωνική απόπτωση είναι μερικά ακόμη ιστοπαθολογικά στοιχεία της νόσου.² Αυτές οι εναποθέσεις Αβ φαίνεται ότι προκαλούν φλεγμονική αντίδραση, πιθανώς μέσω της απευθείας ενεργοποίησης της βιοχημικής οδού του συμπληρώματος.³ Οι ιστολογικές ενδείξεις φλεγμονικής αντίδρασης συνίστανται σε ενεργοποιημένη μικρογλοία που συνδέεται με τις γεροντικές πλάκες της νόσου Alzheimer.

Οι επιδημιολογικές μελέτες^{4,5} περιέγραψαν την ύπαρξη αντίστροφης σχέσης μεταξύ της χρήσης ανταγωνιστών του ισταμινικού υποδοχέα H2 και του κινδύνου εκδήλωσης νόσου Alzheimer. Η σιμετιδίνη, ένας μη θειουρικός ανταγωνιστής υποδοχέα H2, είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται εκτεταμένα για την αντιμετώπιση της γαστρικής υπερέκκρισης και των παθήσεων του δωδεκαδακτύλου.⁶ Η σιμετιδίνη διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό⁷ και η συγκέντρωσή της μπορεί να μετρηθεί στο εγκεφαλικό

(Kendall et al. 1980, Smith et al. 1980) και στο νωτιαίο υγρό.⁸ Οι μηχανισμοί με τους οποίους οι αποκλειστές H2 αποτρέπουν τη νόσο Alzheimer δεν είναι σαφείς. Μία πιθανή δράση είναι η μείωση του ρυθμού σχηματισμού εναποθέσεων Αβ στο ΚΝΣ. Ο διαγονιδιακός ποντικός APP+PS1 είναι ένα καλώς χαρακτηρισμένο μοντέλο της εναπόθεσης Αβ.¹⁰ Καθώς ενηλικιώνονται, οι ποντικοί αυτοί αναπτύσσουν πλάκες αμυλοειδούς, δυστροφικούς νευρίτες, ενεργοποιημένη μικρογλοία και απώλεια μνήμης.¹⁰⁻¹² Στην παρούσα εργασία δείχνουμε ότι η χορήγηση σιμετιδίνης σε διπλούς διαγονιδιακούς ποντικούς APP+PS1 επί 12 μήνες, μέσω διάλυσης στο νερό, προκαλεί σημαντικά αυξημένο επίπεδο μικρογλοιακής ενεργοποίησης χωρίς μεταβολή στην εναπόθεση αμυλοειδούς.

Μέθοδοι

Μεταχείριση των πειραματόζωων

Διαγονιδιακοί ποντικοί Tg2576¹³ διασταυρώθηκαν με ποντικούς PS1 της σειράς 5.1¹⁴ πριν από αρκετά χρόνια, προκειμένου να δημιουργηθεί ένα διπλό διαγονιδιακό μοντέλο της εναπόθεσης αμυλοειδούς στον ποντικό.¹⁵ Χρησιμοποιήσαμε αυτούς τους διπλούς διαγονιδιακούς ποντικούς APP+PS1 και μη διαγονιδιακά αδέρφια αυτών, από δύο γέννες. Οι ποντικοί

Αλληλογραφία: Marcia N Gordon, 12901 Bruce B Downs, MDC 9, Tampa, FL 33612. αρ. τηλ.: 1-813-974-9931, αρ. φαξ: 1-813-974-2565. e-mail: mgordon@hsc.usf.edu

είχαν ηλικία 3 μηνών κατά την έναρξη της μελέτης. Τα ζώα στεγάζονταν ομαδικά και λάμβαναν τροφή και νερό *ad libitum*. Οι ποντικοί τρέφονταν με φορέα (απιονισμένο νερό) ή σιμετιδίνη (υδροχλωρική σιμετιδίνη U.S.P. σε διάλυμα 60 mg/ml για χορήγηση από του στόματος, TEVA Pharmaceuticals, Sellersville, PA) μέσω του πόσιμου νερού για μια περίοδο 12 μηνών. Η κατανάλωση νερού δεν επηρεάστηκε από την ύπαρξη σιμετιδίνης και οι φιάλες νερού αλλάζονταν δις εβδομαδιαίως. Η αρχική δόση σιμετιδίνης ήταν 5 mg/kg για την πρώτη εβδομάδα και η δόση αυξήθηκε κατά 5 mg/kg κάθε εβδομάδα μέχρι μια μέγιστη δόση περίπου 40 mg/kg για τα θηλυκά και 50 mg/kg για τα αρσενικά (ώστε να αντισταθμιστούν οι γνωστές διαφορές στον μεταβολισμό της σιμετιδίνης μεταξύ των φύλων). Όλοι οι ποντικοί ζυγίζονταν αρχικά δύο φορές την εβδομάδα για την παρακολούθηση της επίδρασης των φαρμάκων, και κατόπιν μία φορά την εβδομάδα αφού είχε σταθεροποιηθεί η επίδραση του φαρμάκου. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στο σωματικό βάρος μεταξύ της ομάδας φορέα και της ομάδας σιμετιδίνης. Σε ηλικία 14 μηνών, οι ποντικοί εξετάστηκαν ως προς τις συμπεριφορικές επιπτώσεις της θεραπείας με σιμετιδίνη και κατόπιν θυσιάστηκαν στους 15 μήνες μετά την ολοκλήρωση της εξέτασης συμπεριφοράς. Χρησιμοποιήσαμε αντιστοιχίσεις ομάδων με στόχο την απόκτηση περίπου 9-10 ποντικών για κάθε γονότυπο/ομάδα μεταχείρισης, αλλά λόγω τυχαίων διακυμάνσεων και απωλειών τα τελικά μεγέθη δείγματος ήταν 7 μη διαγονιδιακοί ποντικοί που έλαβαν φορέα, 7 μη διαγονιδιακοί ποντικοί που έλαβαν σιμετιδίνη, 10 διαγονιδιακοί ποντικοί που έλαβαν φορέα και 5 διαγονιδιακοί ποντικοί που έλαβαν σιμετιδίνη.

Συμπεριφορικές εξετάσεις

Χρησιμοποιήθηκαν δύο εξετάσεις κινητικού συντονισμού (δοκιμασία σε δοκό ισορροπίας και σε κρεμάστρα), η δοκιμασία λαβυρίνθου έ για τη βραχυχρόνια μνήμη και η δοκιμασία υδάτινου λαβυρίνθου ακτινωτών βραχιόνων για τον χωρικό προσανατολισμό και τη μνήμη. Έχουμε δημοσιεύσει λεπτομερείς περιγραφές για τις δοκιμασίες αυτές παλαιότερα.^{11,12,16,17} Οι δοκιμασίες κρεμάστρας και δοκού ισορροπίας μετρούν τον χρόνο για τον οποίο οι ποντικοί παρέμειναν αιωρούμενοι από μια συρμάτινη κρεμάστρα (πολλοί ποντικοί μετακινούνται κατά μήκος της κρεμάστρας μέχρι τη γωνία και ανορθώνονται) ή πάνω σε μια στενή ξύλινη δοκό. Οι δοκιμασίες αυτές επαναλήφθηκαν τρεις φορές για κάθε ποντικό και υπολογίστηκε ο μέσος χρόνος αιώρησης ώστε να προκύψει μία τιμή για κάθε ποντικό.

Ο λαβύρινθος Υ είναι ένας λαβύρινθος με τρεις βραχίονες σε ίσες γωνίες μεταξύ τους. Οι ποντικοί τοποθετήθηκαν αρχικά σε έναν βραχίονα του λαβυρίνθου και κατόπιν καταγράφηκε η σειρά και ο αριθμός των εισόδων σε βραχίονες για κάθε ποντικό, μέσα σε διάστημα 8 λεπτών. Καταγράφηκε το ποσοστό των τριάδων στις οποίες περιλαμβάνονται και οι τρεις βραχίονες του λαβυρίνθου (ABC, CAB και BCA αλλά όχι BAB) ως εναλλακτική μέθοδος εκτίμησης της βραχυπρόθεσμης μνήμης (υποτίθεται ότι οι ποντικοί θα έχουν κίνητρο να εξερευνήσουν τους νέους βραχίονες που δεν είχαν επισκεφθεί στις δύο προηγούμενες επιλογές τους). Ο συνολικός αριθμός πιθανών διαδοχών είναι ο αριθμός των εισόδων σε βραχίονες μείον δύο.

Στον υδάτινο λαβύρινθο ακτινωτών βραχιόνων, ένας λαβύρινθος 6 βραχιόνων τοποθετήθηκε μέσα σε μια δεξαμενή έτσι ώστε να δημιουργηθούν διάδρομοι κολύμβησης. Στο τέλος ενός διαδρόμου υπήρχε μια εξέδρα βυθισμένη ακριβώς κάτω από την επιφάνεια του νερού. Κάθε ημέρα ένας ποντικός επιχειρούσε να εντοπίσει τη θέση της εξέδρας για την ημέρα εκείνη, μέσα σε 5 προσπάθειες διάρκειας 60 δευτερολέπτων η καθεμία (4 διαδοχικές προσπάθειες και μία 5η μετά από διάστημα 30 λεπτών). Κάθε δοκιμή ξεκινούσε από διαφορετικό βραχίονα (συνεπώς η δοκιμασία αυτή απαιτεί τη χρήση ερεθισμάτων εκτός του λαβυρίνθου) και κάθε ημέρα η εξέδρα βρισκόταν σε διαφορετικό βραχίονα. Ο αριθμός των λανθασμένων εισόδων σε βραχίονες (σφάλματα) μετρήθηκε καθημερινά. Οι ποντικοί εκπαιδεύονταν στη δοκιμασία αυτή επί 10 ημέρες, οπότε οι μη διαγονιδιακοί ποντικοί πέτυχαν σταθερή απόδοση μέχρι το τέλος της περιόδου δοκιμασίας. Αντί να υπολογιστεί ο μέσος όρος από τις τρεις τελευταίες ημέρες δοκιμασίας, υπολογίστηκε μόνο ο μέσος όρος από τις ημέρες 8 και 10 λόγω της αναστάτωσης που προκάλεσε ο θόρυβος από απρογραμματιστές εργασίες κατασκευών κοντά στο δωμάτιο δοκιμασίας κατά τη διάρκεια της ημέρας 9 (τα αποτελέσματα της ημέρας 9 απορρίφθηκαν).

Ιστοπαθολογία

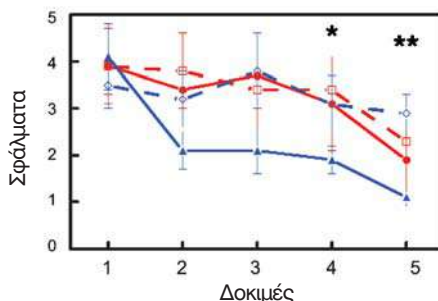
Την ημέρα της θυσίας, χορηγήθηκε στους ποντικούς υπερβολική δόση πεντοβαρβιτάλης 100 mg/kg (διάλυμα Nembutal, Abbott Laboratories, North Chicago IL) και πραγματοποιήθηκε ενδοκαρδιακή διαβροχή με 25 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9%. Ο εγκέφαλος αφαιρέθηκε γρήγορα και μονιμοποιήθηκε με εμβάπτιση σε φρέσκα παρασκευασμένο διάλυμα παραφορμαλδεΰδης 4%, το pH του οποίου είχε ρυθμιστεί με φωσφορικό σε 7,4. Μετά από μονιμοποίηση 24 ωρών, ο εγκέφαλος επώαστηκε διαδοχικά με διαλύματα σακχαρόζης 10%, 20% και 30% (επί 24 ώρες στο καθένα) για κρυσταλλοποίηση. Στη συνέχεια ελήφθησαν οριζόντιες τομές πάχους 25 μm με συρόμενο μικροτόμο, οι οποίες αποθηκεύτηκαν στους 4°C σε φυσιολογικό ορό με φωσφορικό οξύ Dulbecco, με προσθήκη αζιδίου του νατρίου για την αποφυγή της ανάπτυξης μικροβίων. Οκτώ τομές σε απόσταση 600 μm μεταξύ τους επελέγησαν και χρωματίστηκαν με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους ελεύθερης πλεύσης για ενεργοποιημένη μικρογλοία, με χρήση CD45 (Serotec, Raleigh, NC, 1:3000) και CD11b (Serotec, Raleigh, NC, 1:3000) και για Αβ (πολυκλωνικό αντίσωμα κουνελιού από τον Paul Gottschall, USF, Tampa, FL, Η.Π.Α.). Για την ανοσολογική χρώση, παραλείφθηκε η προσθήκη πρωτογενούς αντισώματος σε κάποιες τομές ώστε να αξιολογηθούν οι μη ειδικές ανοσοϊστοχημικές αντιδράσεις. Άλλες τομές τοποθετήθηκαν σε πλακίδια και χρωματίστηκαν με ερυθρό του Κονγκό ή θειοφλαβίνη S με τα κοινά πρωτόκολλα.

Το προϊόν της ιστοχημικής αντίδρασης μετρήθηκε με λογισμικό ανάλυσης εικόνας με υποβοήθηση υπολογιστή (Image Pro Plus, MediaCybernetics, Silver Spring, MD) στον φλοιό του πρόσθιου λοβού και στον ιππόκαμπο, και στις δύο πλευρές του εγκεφάλου. Όλες οι τομές από μια συγκεκριμένη περιοχή κάθε ποντικού μεσοτιμήθηκαν ώστε να

Εικόνα 1. Απόδοση σε λαβύρινθο Y των διαγονιδιακών και των μη διαγονιδιακών ποντικών που έλαβαν σιμετιδίνη ή φορέα. Οι ποντικοί τοποθετήθηκαν σε λαβύρινθο σχήματος Y επί 8 λεπτά και καταγράφηκε η σειρά και ο αριθμός των εισόδων σε βραχίονες του λαβυρίνθου. Το κλάσμα των τριάδων που περιλάμβαναν και τους τρεις βραχίονες δίνεται ως «ποσοστό διαδοχής» στην εικόνα A. Ο συνολικός αριθμός εισόδων σε βραχίονες φαίνεται στην εικόνα B. Με το “VEH” (μπλε ράβδοι) σημειώνονται οι τιμές των ποντικών που έλαβαν φορέα, ενώ με το “CIM” (κόκκινες ράβδοι) οι τιμές των ποντικών που έλαβαν σιμετιδίνη. Η ένδειξη “Tg” υποδηλώνει διαγονιδιακούς ποντικούς. Παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση του γονότυπου στην εικόνα A και σημαντική επίδραση της μεταχείρισης στην εικόνα B (βλ. αποτελέσματα). Οι τιμές αντιπροσωπεύουν μέσες τιμές ± τυπικό σφάλμα μέσης τιμής.



Εικόνα 2. Απόδοση σε υδάτινο λαβύρινθο ακτινικού βραχίονα των διαγονιδιακών και των μη διαγονιδιακών ποντικών που έλαβαν σιμετιδίνη ή φορέα. Οι ποντικοί δοκιμάστηκαν σε έναν υδάτινο λαβύρινθο με ακτινικούς βραχίονες. Τα δεδομένα αποτελούν τη μέση τιμή των ημερών 8 και 10 (τα αποτελέσματα της ημέρας 9 απορρίφθηκαν αναγκαστικά – βλ. μεθόδους). Οι λανθασμένες εισόδους σε βραχίονα δίνονται ως σφάλματα. Οι συνεχείς γραμμές και τα έγχρωμα σύμβολα αντιπροσωπεύουν τους μη διαγονιδιακούς ποντικούς ενώ οι διακεκομμένες γραμμές και τα λευκά σύμβολα τους διαγονιδιακούς. Οι ποντικοί που έλαβαν φορέα υποδεικνύονται με μπλε χρώμα και οι ποντικοί που έλαβαν σιμετιδίνη με κόκκινο. Οι τιμές αντιπροσωπεύουν μέσες τιμές ± τυπικό σφάλμα μέσης τιμής. * $p < 0,05$ και ** $p < 0,02$ για διαγονιδιακούς έναντι μη διαγονιδιακών ποντικών που έλαβαν φορέα (μπλε γραμμής).



υπολογιστεί μία μοναδική τιμή για τον ποντικό αυτόν. Τα στοιχεία εκφράστηκαν ως ποσοστό της επιφάνειας που καταλαμβάνεται από θετική χρώση.

Για να αξιολογηθούν οι πιθανές διαφορές μεταξύ μεταχειρίσεων, οι συμπεριφορικές βαθμολογίες και οι ιστολογικές μετρήσεις για κάθε ζώο αναλύθηκαν με τη μέθοδο ANOVA με τη χρήση του λογισμικού Stat View, έκδοση 5.0.1 (SAS Institute Inc, Cary, NC), και ακολούθησε σύγκριση μέσων τιμών LSD κατά Fischer.

Αποτελέσματα

Μετρήσεις συμπεριφοράς

Παρατηρήθηκαν πολύ μικρές επιδράσεις της σιμετιδίνης στη συμπεριφορική έκβαση της μελέτης. Στη δοκιμασία λαβυρίνθου Y, η βραχυπρόθεσμη μνήμη μετρημένη με βάση το ποσοστό των διαδοχών ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους διαγονιδιακούς ποντικούς ($F_{1,26} = 4,6, p < 0,05$), αλλά δεν υπήρχε σημαντική επίδραση από τη λήψη σιμετιδίνης, ούτε σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ της χορήγησης σιμετιδίνης και του

γονότυπου (Εικόνα 1A). Κατά την καταμέτρηση του αριθμού εισόδων σε βραχίονες του λαβυρίνθου Y – μέτρηση της κινητικότητας – παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση με τη χορήγηση σιμετιδίνης ($F_{1,26} = 4,5, p < 0,05$), αλλά δεν υπήρχε σημαντική επίδραση του γονότυπου ούτε σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ του γονότυπου και της χορήγησης σιμετιδίνης (Εικόνα 1B). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική συνολική επίδραση του γονότυπου ή της σιμετιδίνης κατά τις δοκιμασίες χωρικής μνήμης στη δοκιμασία του υδάτινου λαβυρίνθου ακτινωτών βραχιόνων (Εικόνα 2). Κατά τις δύο τελευταίες ημέρες αδιάτακτης εκπαίδευσης δεν παρατηρήθηκε σημαντική συνολική επίδραση του γονότυπου ή της σιμετιδίνης. Όταν όμως εξετάστηκαν μόνο οι ποντικοί που έλαβαν φορέα, οι διαγονιδιακοί ποντικοί διέπραξαν σημαντικά περισσότερα σφάλματα απ’ ότι οι μη διαγονιδιακοί ποντικοί κατά τη δοκιμασία 4 ($F_{1,15} = 4,8, p < 0,05$), και τη δοκιμασία 5 ($F_{1,15} = 6,9, p < 0,02$) απ’ ότι οι μη διαγονιδιακοί ποντικοί. Η απουσία επίδρασης του γονότυπου στους ποντικούς που έλαβαν σιμετιδίνη συνδέεται με ελαφρώς καλύτερη απόδοση των διαγονιδιακών ποντικών και ελαφρώς χειρότερη απόδοση των

Πίνακας 1. Συντονισμός κινήσεων σε ποντικούς που έλαβαν σιμετιδίνη ή φορέα.

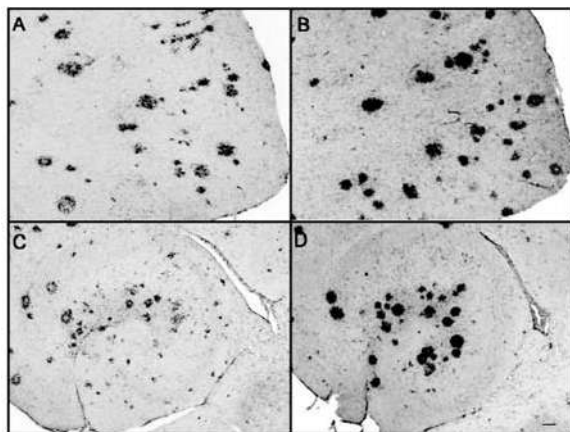
Δοκιμασία	Μη διαγονιδιακοί		Διαγονιδιακοί	
	Φορέας	Σιμετιδίνη	Φορέας	Σιμετιδίνη
Κρεμάστρα	40,9 ± 4,8	34,7 ± 6,9	16,8 ± 3,1	15,9 ± 3,6
Δοκός ισορροπίας	29,2 ± 9,8	24,8 ± 10,3	3,7 ± 0,5	3,0 ± 0,1

Η τιμή του χρόνου δίνεται σε δευτερόλεπτα. Μέση τιμή ± τυπικό σφάλμα μέσης τιμής

μη διαγονιδιακών ζώων. Ως εκ τούτου, δεν προκύπτει από την παρατήρηση το συμπέρασμα ότι η χορήγηση σιμετιδίνης εξαλείφει τη διαγονιδιακή επίδραση που παρατηρείται στους ποντικούς που έλαβαν μόνο φορέα.

Εξετάσαμε επίσης ποντικούς με τις δοκιμασίες της κρεμάστρας και της δοκού ισορροπίας, δοκιμασίες στις οποίες οι διαγονιδιακοί ποντικοί συνήθως αποδίδουν άσχημα. Και στις δύο δοκιμασίες οι διαγονιδιακοί ποντικοί απέδωσαν σημαντικά χειρότερα απ' ό,τι οι μη διαγονιδιακοί ποντικοί ($p < 0,001$), χωρίς να παρατηρηθεί όφελος από τη χορήγηση σιμετιδίνης (Πίνακας 1).

Εικόνα 3. Ανοσοϊστοχημική εξέταση CD45 για την ενεργοποιημένη μικρογλοία σε διαγονιδιακούς ποντικούς APP+PS1 μετά από 12 μήνες χορήγησης σιμετιδίνης. Παρουσιάζεται η ανοσοϊστοχημική χρώση για CD45 στον πρόσθιο φλοιό (εικόνες Α και Β) και στον ιππόκαμπο (εικόνες C και D). Οι εικόνες Α και C αφορούν ποντικούς που έλαβαν φορέα ενώ οι εικόνες Β και D ποντικούς που έλαβαν σιμετιδίνη επί 12 μήνες. Μεγεθυνση 40x. Ένδειξη κλίμακα 120 μm.



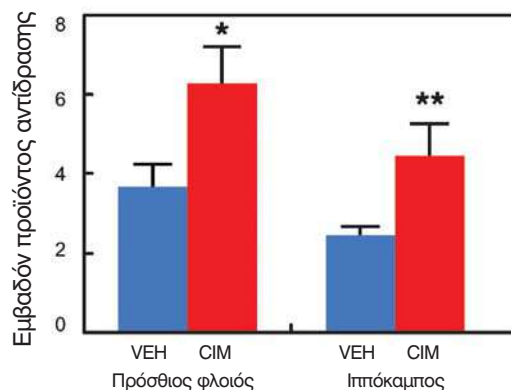
Ιστοπαθολογικές μετρήσεις

Οι ποντικοί θυσιάστηκαν σε ηλικία 15 μηνών και οι ιστοί προετοιμάστηκαν για ιστοπαθολογική εξέταση. Μετρήσεις αμυλοειδούς πραγματοποιήθηκαν μόνο στους διαγονιδιακούς ποντικούς. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση από τη χορήγηση σιμετιδίνης στο φορτίο Αβ στον ιππόκαμπο ή στον πρόσθιο φλοιό (Πίνακας 2). Παρομοίως, δεν παρατηρήθηκε επίδραση της σιμετιδίνης στη χρώση με ερυθρό του Κονγκκό ή με θειοφλαβίνη S (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Φορτία αμυλοειδούς και GFAP σε διαγονιδιακούς ποντικούς που έλαβαν σιμετιδίνη ή φορέα.

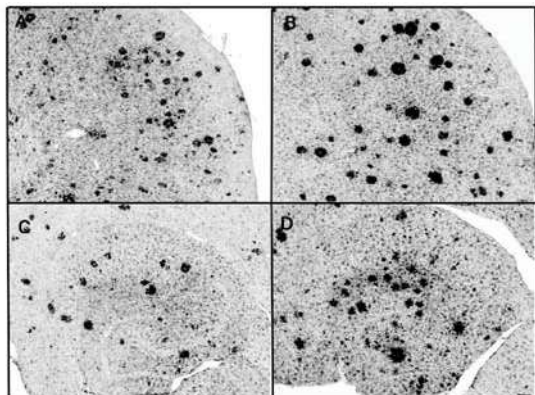
Μέτρηση	Πρόσθιος φλοιός		Ιππόκαμπος	
	Φορέας	Σιμετιδίνη	Φορέας	Σιμετιδίνη
Όλες	21,6 ± 1,6	23,7 ± 1,9	22,7 ± 1,9	26,6 ± 1,3
Ερυθρό του Κονγκκό	0,74 ± ,08	0,86 ± ,08	0,81 ± ,08	1,14 ± ,15
Θειοφλαβίνη S	0,98 ± ,12	0,86 ± ,02	0,93 ± ,09	0,82 ± ,22
GFAP	19,1 ± 1,5	23,7 ± 1,9	8,9 ± 1,6	11,2 ± 2,0

Εικόνα 4. Η σιμετιδίνη προκαλεί αύξηση της χρώσης CD45 σε διαγονιδιακούς ποντικούς μετά από 12 μήνες χορήγησης σιμετιδίνης μέσω του νερού. Τα στοιχεία εκφράζονται ως το ποσοστό της μετρηθείσας επιφάνειας που εμφανίζει θετική χρώση σε προϊόν ανοσοϊστοχημικής αντίδρασης. Το "VEH" (μπλε ράβδοι) υποδεικνύει ποντικούς που έλαβαν φορέα, ενώ το "CIM" (κόκκινες ράβδοι) ποντικούς που έλαβαν σιμετιδίνη. Οι τιμές αντιπροσωπεύουν μέσες τιμές ± τυπικό σφάλμα μέσης τιμής. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.



Η σιμετιδίνη προκάλεσε σημαντική ενεργοποίηση της μικρογλοίας στους ποντικούς APP+PS1. Μια μικροφωτογραφία που επιδεικνύει το φαινόμενο αυτό με τον μικρογλοιακό δείκτη CD45 φαίνεται στην Εικόνα 3, όπου η μικρογλοιακή χρώση στους ποντικούς που έλαβαν μόνο φορέα (εικόνες 3A,C) είναι μικρότερη από τη χρώση που παρατηρείται στους ποντικούς που έλαβαν σιμετιδίνη (εικόνες 3B,D), τόσο στον πρόσθιο φλοιό (εικόνες 3A,B) όσο και στον ιππόκαμπο (εικόνες 3C,D). Όταν μετρήθηκε το εμβαδόν που καταλαμβάνει το προϊόν της αντίδρασης, διαπιστώθηκε σχεδόν 80% αύξηση τόσο στον πρόσθιο φλοιό ($p < 0,03$) όσο και στον ιππόκαμπο ($p < 0,01$) των ποντικών που έλαβαν σιμετιδίνη (Εικόνα 4). Αντίστοιχη αύξηση υπήρξε σε έναν δεύτερο μικρογλοιακό δείκτη για το αντιγόνο CD11b (αντίσωμα mac-1, Εικόνα 5). Το εμβαδόν που καταλαμβάνει η χρώση του προϊόντος αντίδρασης ήταν διπλάσιο στον πρόσθιο φλοιό ($p < 0,001$). Παρότι υπήρχε τάση αύξησης του δείκτη αυτού στον ιππόκαμπο των ζώων που είχαν λάβει σιμετιδίνη, αυτή δεν ήταν στατιστικώς σημαντική ($p = 0,09$). Αυτή η αύξηση στη μικρογλοιακή χρώση περιοριζόταν στη μικρογλοία, καθώς δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στη χρώση για τον αστροκυτταρικό δείκτη GFAP στους ίδιους ποντικούς (Πίνακας 2).

Εικόνα 5. Ανοσοϊστοχημική εξέταση CD11b για τη μικρογλοία σε διαγονιδιακούς ποντικούς APP+PS1 μετά από 12 μήνες χορήγησης σιμετιδίνης. Παρουσιάζεται η ανοσοϊστοχημική χρώση για CD11b (αντίσωμα mac-1) στον πρόσθιο φλοιό (εικόνες A και B) και στον ιππόκαμπο (εικόνες C και D). Οι εικόνες A και C αφορούν ποντικούς που έλαβαν φορέα ενώ οι εικόνες B και D ποντικούς που έλαβαν σιμετιδίνη επί 12 μήνες. Μεγέθυνση 40x. Ένδειξη κλίμακας 120 μm.

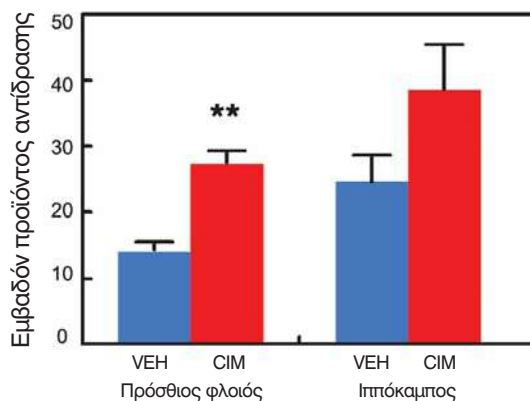


Επιπλέον, η χορήγηση σιμετιδίνης δεν τροποποίησε κανέναν από τους δείκτες γλυκικών κυττάρων στους μη διαγονιδιακούς ποντικούς που έλαβαν σιμετιδίνη για το ίδιο διάστημα [οι τιμές για το CD45 ήταν: φλοιός CTL (μάρτυρες)= $0,09 \pm 0,02$, CIM (σιμετιδίνη)= $0,09 \pm 0,03$, ιππόκαμπος CTL= $0,11 \pm 0,02$, CIM= $0,08 \pm 0,0$, ενώ οι τιμές για το CD11b ήταν: φλοιός CTL= $9,22 \pm 2,3$, CIM= $10,2 \pm 2,9$, ιππόκαμπος CTL= $14,2 \pm 1,7$, CIM= $16,5 \pm 2,1$, και οι τιμές για το GFAP ήταν: φλοιός CTL= $0,05 \pm 0,01$, CIM= $0,04 \pm 0,01$, ιππόκαμπος CTL= $1,6 \pm 0,13$, CIM= $1,7 \pm 0,23$].

Συζήτηση

Η λογική στην οποία βασίστηκαν οι μελέτες αυτές, ήτοι πως οι H2 αποκλειστές αποτρέπουν την εμφάνιση της νόσου Alzheimer μέσω της τροποποίησης του μεταβολισμού του αμυλοειδούς με τρόπο τέτοιο ώστε να αποτρέπεται η νόσος, δεν υποστηρίζεται από τα αποτελέσματα. Παρότι δεν αποκλείεται το ενδεχόμενο να διαπιστωθεί κάποια μικρή επίδραση σε μελέτες με μεγαλύτερα δείγματα, το τυπικό σφάλμα κατά τις περισσότερες από τις μετρήσεις αυτές ήταν μικρότερο από το 10% της μέσης τιμής, και άρα θα είχε παρατηρηθεί οποιαδήποτε μείωση της τάξης του 20%-25%. Οι μέσες τιμές αντίθετα έδειξαν μια μικρή αύξηση στην εναπόθεση αμυλοειδούς στους ποντικούς που έλαβαν σιμετιδίνη. Υπάρχουν πολλές πιθανές ερμηνείες για την παρατήρηση πως η σιμετιδίνη δεν ελαττώνει το φορτίο αμυλοειδούς στους διαγονιδιακούς ποντικούς. Μία από αυτές είναι πως τυχόν όφελος από τους H2 αποκλειστές στη νόσο Alzheimer προέρχεται από κάποιο στάδιο της παθογένεσης διαφορετικό από την εναπόθεση αμυλοειδούς. Οι Breitner et al.⁵ υποστηρίζουν ότι οι ανταγωνιστές του H2 υποδοχέα πιθανόν να ελαττώνουν την τοξικότητα διέγερσης (excitotoxicity). Η ισταμινική ενεργοποίηση των H2 υποδο-

Εικόνα 6. Η σιμετιδίνη προκαλεί αύξηση της χρώσης CD11b στον πρόσθιο φλοιό μετά από 12 μήνες χορήγησης σιμετιδίνης μέσω του νερού. Τα στοιχεία εκφράζονται ως το ποσοστό της μετρηθείσας επιφάνειας που εμφανίζει θετική χρώση σε προϊόν ανοσοϊστοχημικής αντίδρασης. Το "VEH" (μπλε ράβδοι) υποδεικνύει ποντικούς που έλαβαν φορέα, ενώ το "CIM" (κόκκινες ράβδοι) ποντικούς που έλαβαν σιμετιδίνη. Οι τιμές αντιπροσωπεύουν μέσες τιμές \pm τυπικό σφάλμα μέσης τιμής. ** $p < 0,01$.



χών μπορεί να προκαλέσει ριπιδοειδή δραστηριότητα στον ιππόκαμπο¹⁸ και να ενεργοποιήσει τη σηματοδοτική οδό ERK2.¹⁹ Η ισταμίνη μπορεί επίσης να ενισχύσει τη νευρωνική τοξικότητα διέγερσης στην οποία συμμετέχει η ενεργοποίηση του υποδοχέα NMDA *in vitro*.²⁰ Δεδομένων των εμφανών οφελών από τη μεμαντίνη, έναν αποκλειστή του χαμηλής συγγένειας υποδοχέα του NMDA, στους ασθενείς με μέτρια ή προχωρημένη νόσο Alzheimer, κάθε αντιισταμινική δράση που περιορίζει τη λειτουργία των υποδοχέων NMDA μπορεί να συνεισφέρει στη θεραπευτική δράση της σιμετιδίνης. Απ' όσο γνωρίζουμε, κανείς δεν έχει εξετάσει το ερώτημα του κατά πόσον ο αποκλεισμός των H2 υποδοχέων ελαττώνει τη νευρική τοξικότητα διέγερσης *in vivo*. Τα επίπεδα της ισταμίνης στην κυκλοφορία είναι αυξημένα στη νόσο Alzheimer και συνεχίζουν να αυξάνονται καθώς επιδεινώνεται η νόσος. Η αύξηση αυτή πιθανόν να ισχύει και για τα επίπεδα ισταμίνης στο ΚΝΣ, αν και αυτό δεν έχει αποδειχθεί.²² Η ισταμίνη είναι τοξική για τα ενδοθηλιακά κύτταρα σε καλλιέργεια,²³ και συνεπώς στο σημείο αυτό πιθανόν να εντοπίζεται μέρος των θετικών αποτελεσμάτων των αντιισταμινικών φαρμάκων στα άτομα με νόσο Alzheimer. Μια άλλη πιθανότητα είναι πως κάποιοι H2 αποκλειστές δεν παρέχουν προστασία από την άνοια τύπου Alzheimer: κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν πλέον ότι όλα τα ΜΣΑΦ που αναστέλλουν την κυκλοοξυγονάση δεν είναι αποτελεσματικά στη μείωση του κινδύνου εκδήλωσης νόσου Alzheimer, επειδή μόνο μερικά από αυτά επηρεάζουν την επεξεργασία της γ -σεκρετάσης.²²⁴ Κατ' αναλογία, ο αποκλεισμός του H2 υποδοχέα ίσως να μην είναι η μοναδική φαρμακολογική δράση αυτής της κατηγορίας ουσιών που να προσφέρει προστασία από τη νόσο. Είναι πιθανόν ότι κάποιοι άλλοι H2 αποκλειστές, εκτός της σιμετιδίνης, τροποποιεί την εναπόθεση αμυλοειδούς ή ασκεί κάποια

άλλη παρόμοια δράση που δεν εξαρτάται από τον αποκλεισμό του H₂, και αυτός ο αποκλειστής είναι κατά κύριο λόγο υπεύθυνος για την προστασία που έχει παρατηρηθεί στις επιδημιολογικές μελέτες. Παρότι επιλέξαμε ειδικά τη σιμετιδίνη επειδή, μεταξύ άλλων, εμφανίζει μικρότερη φαρμακολογική επιλεκτικότητα από τους άλλους H₂ ανταγωνιστές, δεν μπορούμε να αποκλείσουμε την παραπάνω πιθανότητα.

Μια τρίτη πιθανή περίπτωση είναι πως η χρήση των H₂ ανταγωνιστών δεν παρέχει προστασία από τη νόσο Alzheimer. Παρά το γεγονός ότι δύο μελέτες προσέφεραν σημαντικά στοιχεία υπέρ της χρήσης των παραγόντων αυτών για τη μείωση του κινδύνου ή για την καθυστέρηση της εκδήλωσης της άνοιας,^{25,26} άλλες μελέτες δεν εντόπισαν καμία συσχέτιση.²⁷ Σε μια μελέτη παρακολούθησης που αποτελούσε συνέχεια μίας από τις έρευνες που παρατήρησαν όφελος από τη χρήση H₂ ανταγωνιστών και ΜΣΑΦ πάνω στον επιπολασμό της νόσου, η χρήση ΜΣΑΦ συνέχισε να παρουσιάζει συσχέτιση με τη μειωμένη συχνότητα εμφάνισης νέων περιστατικών, αλλά δεν παρατηρήθηκε όφελος από τους H₂ αποκλειστές πάνω στη συχνότητα αυτή.²⁸ Τέλος, μια δοκιμή διάρκειας 12 μηνών διαπίστωσε ότι ο H₂ ανταγωνιστής νιζατιδίνη δεν είναι αποτελεσματικός στην επιβράδυνση της απώλειας γνωσιακής λειτουργίας στους ασθενείς με νόσο Alzheimer.²⁹ Για να απαντηθεί το ερώτημα αυτό, θα πρέπει να εκτελεστούν ελεγχόμενες δοκιμές πρόληψης με ανταγωνιστές των H₂ υποδοχέων.

Η κυριότερη επίδραση της σιμετιδίνης στην παρούσα μελέτη ήταν η ισχυρότερη ενεργοποίηση των μικρογλοιακών κυττάρων, που σχετίζεται με την εναπόθεση αμυλοειδούς στους διαγονιδιακούς ποντικούς. Η αύξηση αυτή ήταν σχεδόν διπλάσια και διαπιστώθηκε και στις δύο περιοχές που εξετάστηκαν (στον ιππόκαμπο και στον φλοιό του πρόσθιου λοβού). Αυτό δεν ήταν αναμενόμενο, δεδομένου ότι δεν έχουν δημοσιευτεί πολλές εργασίες που να αξιολογούν τις επιδράσεις της ισταμίνης και των H₂ ανταγωνιστών στη μικρογλοία εγκεφαλικής προέλευσης. Ωστόσο, τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα που προέρχονται από περιφερικές πηγές ρυθμίζονται από την ισταμίνη και τους H₂ ανταγωνιστές, με τρόπο σύμφωνο με τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν στον εγκέφαλο των ζώων της παρούσας μελέτης. Για παράδειγμα, στα μονοκύτταρα κύτταρα της περιφερικής κυκλοφορίας, η ισταμίνη ελαττώνει την αύξηση της παραγωγής ογκοκρωτικού παράγοντα α (TNF-α) που επάγουν τα λιποπολυσακχαρίδια. Η δράση αυτή καταστέλλεται από τους H₂ ανταγωνιστές.^{30,31} Εάν η σιμετιδίνη ασκεί παρόμοια δράση στον εγκέφαλο των διαγονιδιακών ποντικών, τότε θα αυξάνεται ακόμα περισσότερο η παραγωγή TNF-α στα μικρογλοιακά κύτταρα τα οποία έχουν ήδη ενεργοποιηθεί λόγω της εγγύτητας στην πλάκα αμυλοειδούς. Αναφέρεται επίσης ότι η ισταμίνη ελαττώνει τη σύνθεση του συστατικού C5 του συμπληρώματος σε καλλιέργουμένα περιτονιακά μακροφάγα, κατά τρόπο αναστρέψιμο από τη σιμετιδίνη.³² Δεδομένου ότι το αμυλοειδές μπορεί να ενεργοποιήσει την οδό του συμπληρώματος,³ η δράση της σιμετιδίνης η οποία καταργεί την καταστολή του συμπληρώματος από την ισταμίνη πιθανόν να επιταχύνει τις φλεγμονικές διεργασίες στον ποντικό. Τέλος, η σιμετιδίνη μπορεί να επιταχύνει τον μετα-

σχηματισμό των περιφερικών μονοκυττάρων σε μακροφάγα,³³ μια διαδικασία ανάλογη με την ενεργοποίηση των ενδογενών μονοκυττάρων της μικρογλοίας στον ΚΝΣ. Όπως φαίνεται, η υπάρχουσα βιβλιογραφία σχετικά με την περιφερική ρύθμιση των μονοκυττάρων από την ισταμίνη συμφωνεί με τη θεωρία περί ενεργοποιητικής δράσης της σιμετιδίνης. Πρόσφατα διατυπώσαμε μαζί με άλλους ερευνητές την άποψη ότι ένας ορισμένος βαθμός ενεργοποίησης της μικρογλοίας στο ΚΝΣ μπορεί να αποδειχθεί ωφέλιμος σε περιπτώσεις διαταραχών της εναπόθεσης αμυλοειδούς, τουλάχιστον στους διαγονιδιακούς ποντικούς.^{34,35} Είναι βέβαιο ότι η υπερβολική μικρογλοιακή ενεργοποίηση είναι επιβλαβής, αλλά εάν η σιμετιδίνη προωθεί την ενεργοποίηση αυτή σε περιορισμένο βαθμό, τότε πιθανόν να λειτουργεί ως ένας μηχανισμός που ελαττώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης νόσου Alzheimer.

Ευχαριστίες

Η εργασία αυτή υποστηρίχθηκε από τις επιχορηγήσεις AG 15490 και AG 18478 των National Institutes of Aging / National Institutes of Health.

Βιβλιογραφία

- 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.
- 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.
- Breitner JC, Welsh KA, Helms MJ, Gaskell PC, Gau BA, Roses AD, Pericak-Vance MA, Saunders AM. Delayed onset of Alzheimer's disease with non-steroidal anti-inflammatory and histamine H₂ blocking drugs. *Neurobiol Aging* 1995; 16: 523-30.
- Rampello L, Raffaele R, Nicoletti G, Le Pira F, Vecchio I, Malaguarnera M, Drago F. Neurobehavioral syndrome induced by H₂-receptor blocker withdrawal: possible role of prolactin. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20: 49-54.
- Ziemniak JA, Shank RG, Schentag JJ. The partitioning of cimetidine into canine cerebrospinal fluid. *Drug Metab Dispos* 1984; 12: 217-21.
- 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.
- Smith IR, Cleverley MT, Ganellin CR, Metters KM. Binding of [3H]cimetidine to rat brain tissue. *Agents Actions* 1980; 10: 422-6.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 A β 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, Efoudebe 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 neurones: 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 A β 242 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 non-steroidal 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 complement 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;
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.

Η δραστηριότητα του συμπλόκου αλυσιδωτής μεταφοράς ηλεκτρονίων II-III είναι μειωμένη στους σκελετικούς μύες στη νόσο Alzheimer

Rolf Wibom, PhD¹, Tor Ansved, MD, PhD², Ulla Hamberg, MD³, Mari Blomberg MD⁴, Kristian Borg, MD, PhD⁵, Hans Basun, MD, PhD⁶, Ulrica von Döbeln, MD, PhD¹, Anita Garlind MD, PhD^{4#}

¹Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institute, Karolinska University Hospital (Huddinge), S-141 86 Stockholm, Σουηδία.

²Department of Clinical Neuroscience, Division of Neurology & Division of Clinical Neurophysiology, Karolinska Institute, Karolinska University Hospital, S-171 76 Stockholm, Σουηδία.

³Department of Psychiatry, Vårdshögskolan, Box 1223, S-351 12 Vårdshögskolan, Σουηδία.

⁴Neurotec Department, Division of Clinical Geriatrics, Karolinska Institute, Karolinska University Hospital (Huddinge), S-141 86 Huddinge, Σουηδία.

⁵Department of Clinical Neuroscience, Division of Neurology, Karolinska Institute, Karolinska University Hospital (Solna), S-171 76 Stockholm, Σουηδία.

⁶Department of Public Health/Geriatrics, Uppsala University Hospital, Box 609, S-751 25 Uppsala, Σουηδία

Περίληψη

Ένας διαρκώς αυξανόμενος αριθμός μελετών δείχνει ότι κάποια διαταραχή της λειτουργίας των μιτοχονδρίων εμπλέκεται στην παθογένεση της νόσου Alzheimer. Τα μιτοχόνδρια περιέχουν την αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων η οποία περιλαμβάνει τέσσερα διαφορετικά ενζυμικά συμπλέγματα: τα I, II, III και IV. Στο πλαίσιο της παρούσας εργασίας πραγματοποιήθηκαν βιοχημικές μελέτες της δραστηριότητας των συμπλεγμάτων I+III, II+III και IV, σε συσχέτιση με τη δραστηριότητα του μιτοχονδριακού ενζύμου-δείκτη κιτρική συνθάση (CS), καθώς και μελέτες των μορφολογικών και ιστοχημικών ιδιοτήτων των μιτοχονδρίων των σκελετικών μυών σε 10 ασθενείς με νόσο Alzheimer και 9 υγιείς μάρτυρες. Νευρογενείς μεταβολές παρατηρήθηκαν στα δείγματα βιοψίας των ασθενών με νόσο Alzheimer αλλά και των μαρτύρων, λόγω της διαδικασίας ηλικιοεξαρτώμενης απενεύρωσης-επανανεύρωσης, η οποία φαινόταν ελαφρώς εντονότερη στην ομάδα των ασθενών. Δεν εντοπίστηκαν εμφανείς διαφορές μεταξύ των ομάδων μετά από ιστοχημική χρώση για τα μιτοχονδριακά ένζυμα. Αντίθετα, βρήκαμε ότι η δραστηριότητα του συμπλέγματος II+III στις βιοχημικές μελέτες ήταν μειωμένη στον σκελετικό μυ των ασθενών, σε σύγκριση με τους μάρτυρες [$0,49 \pm 0,03$ μονάδες/μονάδα CS (μέση τιμή \pm τυπικό σφάλμα) έναντι $0,59 \pm 0,03$ μονάδες/μονάδα CS, $p < 0,05$]. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στη δραστηριότητα των συμπλεγμάτων I+III ή IV. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι υπάρχει μιτοχονδριακή διαταραχή στους σκελετικούς μύες των ασθενών με νόσο Alzheimer και ενισχύουν την άποψη πως η νόσος δεν περιορίζεται στον εγκέφαλο.

Λέξεις-κλειδιά: Αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων, μιτοχόνδρια, σκελετικοί μύες, νόσος Alzheimer, αναγωγή ηλεκτρικού κυτοχρώματος C.

Εισαγωγή

Ο μιτοχονδριακός εκφυλισμός αποτελεί σημαντικό στοιχείο της νευροπαθολογίας της νόσου Alzheimer^{6,19,22,24,35,50,59} και εκδηλώνεται νωρίς στην πορεία της νόσου, πριν από τον σχηματισμό ινδιακών συμπλεγμάτων.²¹ Η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών, μειωμένη ομοιόσταση του ενδοκυτταρικού αβεστίου και αυξημένη ευαισθησία στις τοξίνες διέγερσης (excitotoxins),^{31,39} όλα από τα οποία αποτελούν μηχανισμούς που ενέχονται στην παθογένεση της νόσου Alzheimer.^{32,46,52} Τα μιτοχόνδρια αποτελούν την κύρια πηγή ενέργειας των κυττάρων και περιέχουν την αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων, η οποία συμμετέχει στην οξειδωτική φωσφορυλίωση. Αυτή βρίσκεται στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη και περιλαμβάνει τέσσερα διαφορετικά ενζυμικά συμπλέγματα: το σύμπλεγμα

I (NADH:αναγωγή ουβικινόνης), το σύμπλεγμα II (ηλεκτρικό:οξειδοαναγωγή ουβικινόνης), το σύμπλεγμα III (ουβικινόλη:αναγωγή κυτοχρώματος C) και το σύμπλεγμα IV (οξειδάση κυτοχρώματος C, COX). Τα συμπλέγματα αυτά, μαζί με ένα πέμπτο ενζυμικό σύμπλεγμα (συνθάση της ATP), συμμετέχουν στην οξειδωτική φωσφορυλίωση, δηλαδή στη μεταφορά ηλεκτρονίων προς το οξυγόνο με παράλληλη σύνθεση ATP. Έχουν περιγραφεί διαταραχές στη μιτοχονδριακή αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων στον εγκέφαλο των ασθενών με νόσο Alzheimer, με πιο κοινές τις διαταραχές στο σύμπλεγμα IV. Έτσι, έχει διαπιστωθεί μειωμένη δραστηριότητα COX και μειωμένα επίπεδα mRNA για τις υπομονάδες της COX που κωδικοποιούνται στο μιτοχόνδριο, καθώς και μεταβολές στην κινητική συμπεριφορά και στα επίπεδα της COX.^{8,9,12,25,33,38,51} Στους περιφερικούς ιστούς, έχει παρατηρηθεί μειωμένη δραστηριότητα COX σε καλλιεργημένους ινοβλάστες από σποραδικούς ασθενείς με νόσο

Αλληλογραφία: Anita Garlind MD, PhD, Neurotec Department, Division of Clinical Geriatrics, Karolinska Institute, Karolinska University Hospital (Huddinge), S-141 86 Huddinge, Σουηδία. Αρ. τηλ.: +46 8 686 51 00, +46 70 30 31 107, αρ. φαξ: +46 8 686 5645, e-mail: Anita.Garlind@neurotec.ki.se

Alzheimer,¹⁶ καθώς και σε αιμοπετάλια αυτών.^{9,42,43} Σε κυτταρικές σειρές από τις οποίες είχε αφαιρεθεί το ενδογενές μιτοχονδριακό DNA και είχε προστεθεί μιτοχονδριακό DNA από αιμοπετάλια ασθενών με Alzheimer, ώστε να δημιουργηθεί ένα κυτταρικό μοντέλο της νόσου με τα λεγόμενα «κυτταροπλασματικά υβρίδια» ή «κυβρίδια» (“cybrids”), η δραστηριότητα της COX ήταν σημαντικά μειωμένη.⁵⁴ Δυσλειτουργίες στο σύμπλεγμα II+III και στο σύμπλεγμα I έχουν αναφερθεί επίσης με τη διαπίστωση μειωμένης δραστηριότητας σε παρασκευάσματα μιτοχονδρίων από τον κροταφικό²⁰ και τον ινακό³⁸ φλοιό ασθενών με νόσο Alzheimer, καθώς και μειωμένης συγκέντρωσης της υπομονάδας FeS του συμπλέγματος III στον ιππόκαμπο των ασθενών.⁸ Έχει εντοπιστεί μειωμένη έκφραση του γονιδίου της ND4, μιας υπομονάδας του συμπλέγματος I η οποία κωδικοποιείται στο μιτοχονδριακό DNA, στον κροταφικό φλοιό των ασθενών.¹⁸

Εξάλλου, η μιτοχονδριακή λειτουργία πιθανόν να επηρεάζεται αρνητικά από το αμιλοειδές πεπτιδίιο β (Αβ).^{1,11,44,45,49} Το Αβ είναι ένα πρωτεολυτικό τμήμα μιας μεγαλύτερης πρωτεΐνης, της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμιλοειδούς β (βAPP), και συσσωρεύεται σε παθολογικά επίπεδα στον εγκεφαλικό φλοιό και στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων του εγκεφάλου των ασθενών. Πεπτιδίιο Αβ έχει εντοπιστεί επίσης μέσα στις ίνες σκελετικών μυών ασθενών με μυοσίτιδα εγκλεισμένων σωματιών (inclusion-body myositis, IBM),³ καθώς και – πιο πρόσφατα – στους κροταφικούς μύες ασθενών με Alzheimer, όπου εντοπίστηκαν αυξημένα επίπεδα αμιλοειδογενών πεπτιδίων Αβ1-40 και Αβ1-42 σε σύγκριση με μυϊκό ιστό ελέγχου.²⁷ Παρά τις διαφορές στα κλινικά συμπτώματα μεταξύ της IBM και της νόσου Alzheimer, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι οι παθολογικοί μηχανισμοί είναι κοινοί,⁴ καθώς και οι δύο είναι βραδέως εξελισσόμενες παθήσεις που εξαρτώνται από την ηλικία και έχουν μεγάλη ομοιότητα ως προς τον μοριακό φαινότυπο, με συσσωρευση Αβ και φωσφορυλιωμένης πρωτεΐνης Ταυ, φλεγμονή και σημεία μιτοχονδριακών διαταραχών και οξειδωτικού στρες, έστω και σε διαφορετικά όργανα.³ Ο εγκέφαλος και οι σκελετικοί μύες είναι ιστοί που εξαρτώνται άμεσα από τον φυσιολογικό οξειδωτικό μεταβολισμό και τη μιτοχονδριακή λειτουργία.

Έχοντας τα παραπάνω υπόψη, και με στόχο την αναζήτηση πιθανών δεικτών για τη νόσο Alzheimer, μελετήσαμε τη μιτοχονδριακή λειτουργία στον σκελετικό μυ των ασθενών με τη νόσο, εξετάζοντας τη δραστηριότητα των μιτοχονδριακών συμπλεγμάτων I+III, II+III και IV, μαζί με τις μορφολογικές και ιστολογικές ιδιότητες των μιτοχονδρίων σε δείγματα ιστού από σκελετικούς μύες ασθενών με νόσο Alzheimer.

Υλικά και μέθοδοι

Υλικά

Όλες οι χημικές ουσίες προήλθαν από τη Sigma Chemical Co., St Louis, Mo, Η.Π.Α.

Στοιχεία συμμετεχόντων και ιστοικών δειγμάτων

Μετά από έγκριση της τοπικής Επιτροπής Δεοντολογίας και μετά τη λήψη συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης από τους μάρτυρες και τους ασθενείς ή τους συγγενείς τους, ελήφθησαν 50-100 mg μυϊκού ιστού με διαδερματική βιοψία του πρόσθιου κνημιαίου μυ κατά Radner⁴⁷ από ασθενείς με νόσο Alzheimer (8 γυναίκες και 2 άνδρες, μέση ηλικία ± τυπικό

σφάλμα μέσης τιμής $81 \pm 1,6$, εύρος 70-86 έτη) και από 9 μάρτυρες (2 γυναίκες και 7 άνδρες, μέση ηλικία ± τυπικό σφάλμα μέσης τιμής $75 \pm 1,7$, εύρος 68-82 έτη). Όλοι οι ασθενείς είχαν κλινική διάγνωση πιθανής νόσου Alzheimer σύμφωνα με τα κριτήρια NINCDS/ADRDA.³⁴

Άτομα μάρτυρες χωρίς οικογενειακό ιστορικό άνοιας εξετάστηκαν με εκτεταμένη αξιολόγηση η οποία περιλάμβανε απεικόνιση MRI, SPECT, ΗΕΓ και νευροψυχολογικές και εργαστηριακές εξετάσεις, χωρίς να βρεθεί ιστορικό ή κλινικά σημεία ή συμπτώματα νευρολογικών ή ψυχιατρικών παθήσεων. Οι συμμετέχοντες με ενεργές λοιμώξεις, υπερβολική κατανάλωση οιοπνεύματος, διαβήτη, νεφροπάθειες ή μοιπάθειες ή με οποιαδήποτε άλλη σοβαρή ασθένεια αποκλείστηκαν. Όλοι οι συμμετέχοντες είχαν καλή σωματική υγεία και, όπως εκτιμήθηκε, ο βαθμός σωματικής άσκησης ήταν παρόμοιος στις δύο ομάδες.

Ιστοχημικές και μορφολογικές αναλύσεις

Διαδικασία μυϊκής βιοψίας

Το υλικό βιοψίας που χρησιμοποιήθηκε για την οπτική μικροσκοπική εξέταση με μορφολογικές και ιστοχημικές αναλύσεις καταψύχθηκε γρήγορα σε φρέον-22, ψύχθηκε με υγρό άζωτο (-190°C) και κατόπιν αποθηκεύτηκε σε καταψύκτη, σε θερμοκρασία -75°C μέχρι την περαιτέρω επεξεργασία. Τομές πάχους 10-15 μm κόπηκαν με κρουστάτη που λειτουργούσε στους -20°C και χρωματίστηκαν με αιματοξυλίνη-ηωσίνη, τροποποιημένη τριχρωμία Gomori¹⁷ και με χρωστική για μυοσινική φωσφατάση τριφωσφορικής αδενοσίνης (μυοσινική ΑΤΡάση),^{10,40} NADH-TR,⁴⁸ COX, ηλεκτρική αφυδρογονάση (SDH) και για την περιεκτικότητα σε λιπίδια (ερυθρό λιπιδίων O, μαύρο του Σουδάν) και γλυκογόνο (PAS). Η ονοματολογία για τις μυϊκές ίνες βασίστηκε στη χρώση για μυοσινική ΑΤΡάση: οι ίνες με υψηλή περιεκτικότητα οξειδοσταθερής ΑΤΡάσης και χαμηλή περιεκτικότητα αλκαλοσταθερής ΑΤΡάσης χαρακτηρίστηκαν «τύπου I» ενώ οι ίνες με το αντίστροφο πρότυπο χρώσης ονομάστηκαν «τύπου II».¹⁰

Όλες οι ίνες σε κάθε διατομή του δείγματος βιοψίας χαρακτηρίστηκαν, και στη συνέχεια υπολογίστηκε ο ολικός αριθμός κάθε τύπου ίνας.

Η μορφολογική αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε με τυφλό τρόπο από δύο μολόγους (ΤΑ και ΚΒ), σύμφωνα με τις συνήθειες διαδικασίες.

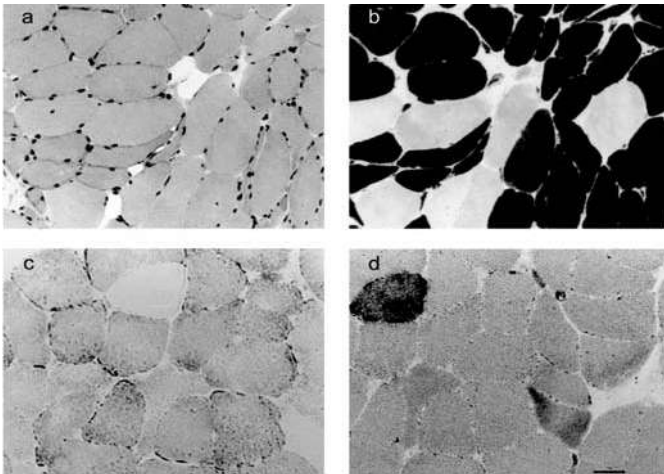
Βιοχημικές αναλύσεις

Απομονώθηκαν μιτοχόνδρια από πρόσφατα μυϊκά δείγματα, όπως περιγράφηκε πρόσφατα.⁵⁸ Η δραστηριότητα των μιτοχονδριακών ενζύμων προσδιορίστηκε φασματοφωτομετρικά, στους 25°C . Μία μερίδα υλικού απομονωμένων μιτοχονδρίων καταψύχθηκε/αποψύχθηκε μέσα σε υποτονικό διάλυμα⁵ και κατόπιν προσδιορίστηκε η δραστηριότητα της ευαίσθητης στη ροτενόνη αναγωγάσης NADH-κυτοχρώματος C (NCR) και της αναγωγάσης ηλεκτρικού-κυτοχρώματος C (SCR) με τη μέθοδο των Sottocasa et al.⁵³ και των Cooperstein et al.¹⁴ αντίστοιχα. Για τον προσδιορισμό της δραστηριότητας της COX, τα απομονωμένα μιτοχόνδρια καταψύχθηκαν/αποψύχθηκαν μία φορά και κατόπιν υποβλήθηκαν σε επεξεργασία με διάλυμα διγτονίνης 2 mg/mL πριν από την ανάλυση.¹⁵ Η δραστηριότητα της κτρικής συνθάσης (CS) προσδιορίστηκε (α) σε ολικό δείγμα μύος μετά από ομογενοποίηση σε μέσο που περιείχε Triton X 100 0,005% και K_2HPO_4 50 mmol/L και (β) σε απομονωμένα μιτοχόνδρια των οποίων η μεμβράνη είχε

καταστεί διαπερατή, στο ίδιο μέσο.² Η δραστηριότητα όλων των ενζύμων (εκτός της CS στον ολικό μυ) μετρήθηκε σε μονάδες mmol/min/L μιτοχονδριακού εναιωρήματος. Τα αποτελέσματα αναλύθηκαν με το U-test κατά Mann-Whitney. Χρησιμοποιήθηκε ανάλυση παλινδρόμησης για τον εντοπισμό πιθανής συσχέτισης μεταξύ ηλικίας και ενζυμικής δραστηριότητας.

Αποτελέσματα

Μορφολογικές και ενζυμικές-ιστοχημικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν σε 9 από τους ασθενείς με νόσο Alzheimer και σε 8 μάρτυρες (Πίνακας 1). Στην ομάδα Alzheimer, οι μυϊκές βιοψίες παρουσίασαν ελαφρά ποικιλότητα στο μέγεθος των ινών σε 7 ασθενείς και μέτρια ποικιλότητα σε 2 ασθενείς. Τρεις από τις μυϊκές βιοψίες περιείχαν κεντρικούς πυρήνες. Ατροφικές μυϊκές ίνες – είτε διά-



Εικόνα 1. Μυϊκή βιοψία από τον πρόσθιο κνημιαίο μυ ασθενούς με νόσο Alzheimer. Οι τομές χρωματίστηκαν με αιματοξυλίνη-ηωσίνη (a), για μυϊκή ATPάση μετά από προκαταρκτική επώαση σε οξύ, σε pH 4,6 (b) και για COX (c) και SDH (d). Στις τομές (a) και (b) παρατηρούνται μικρές ομάδες γωνιακών ατροφικών ινών του ίδιου ιστοχημικού τύπου (τύπου I). Στην τομή (c) παρατηρούνται δύο ίνες χωρίς χρώση COX. Οι ίνες αυτές αντιστοιχούν στις ίνες με αυξημένη χρώση SDH (d). Ράβδος = 0,05 μμ.

σπαρτες είτε σε συστάδες – παρατηρήθηκαν σε 8 ασθενείς (Εικ. 1) και ομαδοποίηση τύπου (που ορίζεται ως ύπαρξη ομάδων με ίνες τύπου I και II, όπου οι ίνες ενός ιστοχημικού τύπου περιβάλλονται αποκλειστικά από ίνες του ίδιου τύπου) σε 5 ασθενείς.

Σε όλους τους ασθενείς παρατηρήθηκε επικράτηση των ινών τύπου I. Η χρώση NADH-TR ήταν φυσιολογική σε όλους πλην 2 δειγμάτων, στα οποία οι μυϊκές ίνες παρουσίαζαν εικόνα εκφυλισμού η οποία υποδείκνυε δομικές μεταβολές μέσα στις ίνες. Δύο από τις βιοψίες περιλάμβαναν σποραδικές ακανόνιστες ερυθρές ίνες, όπως φαίνεται με τη χρώση Gomori και SDH. Η χρώση COX ήταν φυσιολογική σε όλους πλην ενός ασθενούς, όπου παρατηρήθηκε έλλειψη χρώσης σε ορισμένες μυϊκές ίνες η οποία ταυτιζόταν με τα σημεία εντονότερης χρώσης SDH (Εικ. 1). Αυξημένη χρώση SDH παρατηρήθηκε επίσης σε λίγες, διάσπαρτες μυϊκές ίνες στα δείγματα βιοψίας όλων πλην ενός ασθενούς. Δεν βρέθηκαν μεταβολές στη χρώση για λίπη ή γλυκογόνο σε οποιοδήποτε από τα δείγματα.

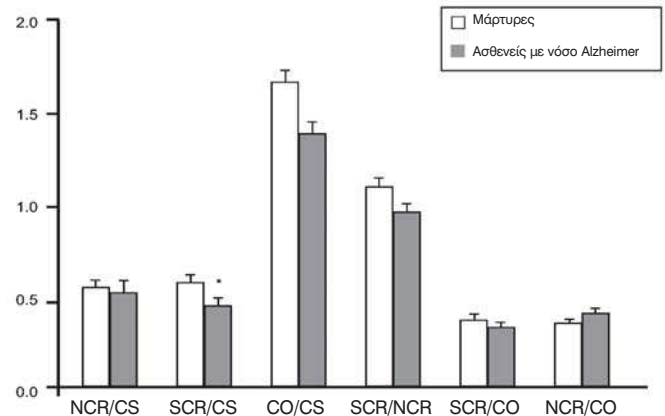
Στους μάρτυρες, παρατηρήθηκε ελαφρά ποικιλότητα στο μέγεθος των μυϊκών ινών σε 5 δείγματα βιοψίας, κεντρικοί πυρήνες σε

2 και ατροφικές ίνες – διάσπαρτες ή σε συστάδες – σε 3 δείγματα αντίστοιχα. Ομαδοποίηση τύπου, όπως ορίζεται παραπάνω, υπήρχε σε 2 δείγματα. Σε όλα τα δείγματα επικρατούσαν οι ίνες τύπου I. Η χρώση για NADH-TR και για λίπη ή γλυκογόνο ήταν φυσιολογική σε όλα τα άτομα. Λίγες ακανόνιστες ίνες, αρνητικές για COX, παρατηρήθηκαν σε 1 μάρτυρα. Η χρώση SDH ήταν αυξημένη σε διάσπαρτες μυϊκές ίνες τεσσάρων μαρτύρων.

Η Εικόνα 2 δείχνει τις δραστηριότητες των ενζύμων της αναπνευστικής αλυσίδας ανά μονάδα δραστηριότητας CS σε εναιώρημα απομονωμένων μιτοχονδρίων. Σημαντική μείωση στη δραστηριότητα του συμπλέγματος II+III παρατηρήθηκε στους ασθενείς με νόσο Alzheimer (n=10), με μέση μείωση κατά 21,1% σε σύγκριση με τους μάρτυρες (n=9). Η δραστηριότητα της SCR ήταν $0,49 \pm 0,03$ (μέση τιμή \pm τυπικό σφάλμα μέσης τιμής) και $0,59 \pm 0,03$ μονάδες/μονάδα CS αντίστοιχα ($p < 0,05$, Εικ. 2). Με οριακή τιμή cutoff 0,58 ή λιγότερο, η ευαισθησία είναι 90% (9/10), η ειδικότητα 77,8% (7,9) και η θετική προγνωστική αξία 81,8%.

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες ως προς την ενζυμική δραστηριότητα του συμπλέγματος I+III (NCR: $0,56 \pm 0,06$ και $0,57 \pm 0,03$ μονάδες/μονάδα CS για τους ασθενείς και τους μάρτυρες αντίστοιχα) και του συμπλέγματος IV (COX: $1,42 \pm 0,10$ και $1,65 \pm 0,07$ μονάδες/μονάδα CS αντίστοιχα), ούτε στην ενζυμική δραστηριότητα του ενός σε σχέση με το άλλο (Εικ. 2).

Η δραστηριότητα της κτρικής συνθάσης (ένζυμο του μιτοχονδριακού στρώματος) προσδιορίστηκε επίσης σε δείγματα ολικού



Εικόνα 2. Ενζυμική δραστηριότητα σε απομονωμένα μιτοχόνδρια από μυϊκό ιστό. Όλες οι τιμές δραστηριότητας μετρήθηκαν σε μονάδες mmol/min/L μιτοχονδριακού εναιωρήματος. Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέσες τιμές \pm τυπικό σφάλμα μέσης τιμής, n=10 (ασθενείς) ή n=9 (μάρτυρες). * $p < 0,05$, U-test Mann-Whitney.

μυός, χωρίς να βρεθούν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με νόσο Alzheimer και των μαρτύρων ($17,7 \pm 1,5$ mmol/min/kg μυϊκού ιστού και $16,8 \pm 1,1$ mmol/min/kg μυϊκού ιστού αντίστοιχα). Παρότι οι ασθενείς με νόσο Alzheimer και οι υγιείς μάρτυρες είχαν παρόμοιες ηλικίες, οι στατιστικές αναλύσεις έδειξαν ότι υπήρχε σημαντική διαφορά στην ηλικία των δύο ομάδων ($p < 0,05$). Αυτό όμως δεν θεωρήθηκε περιπλέκων παράγοντας, αφού οι αναλύσεις παλινδρόμησης στην ενζυμική δραστηριότητα ανά μονάδα κτρικής συνθάσης για τα ένζυμα NCR, SCR και COX έναντι της ηλικίας στις ομάδες Alzheimer και μαρτύρων, είτε χωριστά είτε μαζί, δεν έδειξαν κάποια σημαντική επίδραση της ηλικίας στα συγκεκριμένα δείγματα ($p > 0,13$). Το ίδιο ίσχυε

για τη δραστηριότητα της κιτρικής συνθάσης σε ολικό μυϊκό ιστό και στο μιτοχονδριακό εναιώρημα ($p > 0,11$).

Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε η δραστηριότητα των ενζυμικών συμπλεγμάτων I-IV στη μιτοχονδριακή αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων σε απομονωμένα μιτοχόνδρια, μαζί με τη μορφολογία και την ιστολογία των μιτοχονδρίων στον μυϊκό ιστό ασθενών με νόσο Alzheimer και υγιών μαρτύρων. Διαπιστώθηκε ότι η δραστηριότητα της SCR (σύμπλεγμα II+III) είναι σημαντικά μειωμένη στον μυϊκό ιστό των ασθενών.

Νευροπαθητικού τύπου ανωμαλίες στις μυϊκές ίνες παρατηρήθηκαν σε 6 από τους 9 ασθενείς με Alzheimer και σε 4 από τους 8 μάρτυρες. Εκφυλιστικές νευρικές μεταβολές σχετιζόμενες με την ηλικία, καθώς και μείωση του αριθμού των μυελινωμένων νευρικών ινών έχουν παρατηρηθεί σε διάφορα περιφερικά νεύρα και νωτιαίες νευρικές ρίζες πολλών ζωικών ειδών, συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου.²⁹ Συνεπώς, η ύπαρξη νευρογενών αλλαγών, όπως αυτές που διαπιστώθηκαν στην παρούσα μελέτη, είναι αναμενόμενες στο πλαίσιο της διαδικασίας απονεύρωσης/επανελεύρωσης. Δεν έχει μελετηθεί αναλυτικά όμως το κατά πόσον ο βαθμός των νευρογενών αλλαγών στο περιφερικό νευρικό σύστημα των ασθενών με Alzheimer διαφέρει από τον αντίστοιχο βαθμό στα υγιή άτομα της ίδιας ηλικίας. Στην παρούσα μελέτη, οι νευρογενείς αλλαγές φαίνονται συχνότερες και εντονότερες στην ομάδα Alzheimer, αλλά δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα από αυτές τις ποιοτικές αξιολογήσεις λόγω του περιορισμένου αριθμού ασθενών και μαρτύρων.

Έχει αναφερθεί άλλου η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της προχωρημένης ηλικίας και της αύξησης στον αριθμό των μυϊκών ινών με έλλειψη COX,³⁷ καθώς και η μείωση τόσο στον αναπνευστικό ρυθμό όσο και στην ενζυμική δραστηριότητα των συμπλεγμάτων I και IV στον ανθρώπινο σκελετικό μυ.⁵³ Η παρούσα ενζυμική-ιστοχημική ανάλυση ανέδειξε σποραδικές ίνες με αυξημένη χρώση SDH τόσο στους ασθενείς με Alzheimer (8 από 9) όσο και στους μάρτυρες (4 από 9). Το εύρημα αυτό μπορεί να συμφωνεί εκ πρώτης όψεως με τα βιοχημικά ευρήματα διαταραγμένης ενζυμικής δραστηριότητας του συμπλέγματος II+III στην ομάδα Alzheimer. Όμως, οι ενζυμικές-ιστοχημικές παρατηρήσεις πρέπει να ερμηνευτούν με προσοχή λόγω του περιορισμένου αριθμού συμμετεχόντων και λόγω του μικρού συνήθως αριθμού ινών που εμφάνιζαν ανώμαλη χρώση σε κάθε ομάδα. Δεν διαπιστώθηκε καταφανής διαφορά μεταξύ των ομάδων ως προς τη χρώση SDH.

Ίνες με ανώμαλη (αρνητική) χρώση COX εντοπίστηκαν μόνο σποραδικά και μόνο σε ένα άτομο κάθε ομάδας. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με τα βιοχημικά στοιχεία μας, αφού δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων ως προς την ενζυμική δραστηριότητα του συμπλέγματος IV. Οι βιοχημικές μετρήσεις των ενζύμων της αναπνευστικής αλυσίδας πραγματοποιήθηκαν σε εναιώρημα μιτοχονδρίων που είχαν απομονωθεί από πρόσφατο δείγμα μυϊκού ιστού και συσχετίστηκαν με τη δραστηριότητα της CS, που προσδιορίστηκε επίσης στο μιτοχονδριακό εναιώρημα. Δεδομένου ότι η CS εντοπίζεται ειδικά στη μιτοχονδριακή μήτρα, την επιλέξαμε ως ένζυμο αναφοράς για τις μετρήσεις αντί της περιεκτικότητας του εναιωρήματος σε πρωτεΐνη, αφού το εναιώρημα θα μπορούσε να περιέχει υπολείμματα πρωτεϊνών από άλλες πηγές. Η δραστηριότητα της CS προσδιορίστη-

κε επίσης σε πρόσφατο μυϊκό ιστό χωρίς να βρεθούν διαφορές μεταξύ των ασθενών και των μαρτύρων – το εύρημα αυτό συμφωνεί με παλαιότερες μελέτες στον εγκέφαλο,^{9,33,38} τα αιμοπετάλια⁹ και τα λεμφοκύτταρα.³⁶ Αυτό υποδεικνύει ότι η μειωμένη δραστηριότητα SCR ανά μονάδα CS στους ασθενείς με νόσο Alzheimer, που διαπιστώθηκε στην παρούσα μελέτη, δεν οφείλεται μόνο σε απώλεια μιτοχονδρίων, αλλά αντανακλά μια ειδική μεταβολή στη δραστηριότητα SCR στον σκελετικό μυ των ασθενών.

Οι Trounce et al. αναφέρουν σημαντική μείωση στη δραστηριότητα της SCR στον ανθρώπινο μυϊκό ιστό με την αύξηση της ηλικίας⁵⁶ αλλά εμείς δεν βρήκαμε καμία συσχέτιση. Τα δικά μας αποτελέσματα συμφωνούν με άλλες μελέτες,^{7,13} όπως των Brierley et al. οι οποίοι δεν διαπίστωσαν μεγάλη συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και της μιτοχονδριακής αναπνευστικής δραστηριότητας σε άτομα με όμοια επίπεδα σωματικής άσκησης.⁷ Αυτό μπορεί να οφείλεται σε διαφορές στην επιλογή των συμμετεχόντων και στις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν, αφού οι Trounce et al. έλαβαν μυϊκό ιστό από ασθενείς που υποβάλλονταν σε χειρουργική επέμβαση ή που υπέφεραν από σύνδρομο χρόνιας κόπωσης ή μυϊκού πόνου και εξέτασαν τη δραστηριότητα ενζύμων χωρίς συσχέτιση με τη CS, σε ομογενοποιημένο μυϊκό ιστό. Στην παρούσα μελέτη εκτιμήθηκε ότι όλοι οι συμμετέχοντες πραγματοποιούσαν καθημερινά παρόμοιο βαθμό σωματικής άσκησης, συμπεριλαμβανομένων και καθημερινών περιπάτων. Στη μελέτη των Brierley et al. διαπιστώθηκε ότι η δραστηριότητα των συμπλεγμάτων I και IV, αλλά όχι του συμπλέγματος II, επηρεάζεται από τη σωματική άσκηση, ενώ δεν διαπιστώθηκε διαφορά στη δραστηριότητα της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων μεταξύ των δύο φύλων.⁷ Αυτό υποδεικνύει ότι η μειωμένη δραστηριότητα του συμπλέγματος II+III στην παρούσα μελέτη δεν οφείλεται απλώς σε μειωμένο βαθμό σωματικής άσκησης ή σε διαφορές στο φύλο των συμμετεχόντων.

Η μειωμένη δραστηριότητα της SCR, που περιγράφεται στη μελέτη αυτή, συμφωνεί με τα ευρήματα στον κροταφικό^{20,38} και στον ινιακό³⁸ φλοιό των ασθενών με νόσο Alzheimer, όπου διαπιστώθηκε ελάττωση της δραστηριότητας του συμπλέγματος II+III κατά 21%-30%. Αντίθετα, μια προηγούμενη μελέτη στον μυϊκό ιστό των ασθενών με νόσο Alzheimer, από τους Mariani et al., έδειξε σημαντικά αυξημένη δραστηριότητα πολλών οξειδωτικών ενζύμων όπως η SCR (+80%) και η COX (+37%) στον μυϊκό ιστό στη νόσο Alzheimer.³⁰ Το εύρημα αυτό δεν επιβεβαιώθηκε όμως σε ικανοποιητικό βαθμό από τις ιστολογικές αναλύσεις τους, καθώς αυξημένη δραστηριότητα COX και SDH βρέθηκε σε τρεις από τους 10 ασθενείς.³⁰ Και εδώ, οι μεθοδολογικές διαφορές αλλά και η επιλογή διαφορετικών υποομάδων ασθενών πιθανόν να εξηγούν τα αποκλίνοντα αποτελέσματα στις μελέτες των διαφορετικών της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων στη νόσο Alzheimer, όπως εξηγείται στην εργασία ανασκόπησης των Kish et al. σχετικά με τη δραστηριότητα της COX στον εγκέφαλο των ατόμων με Alzheimer.²⁶

Δεδομένου ότι δεν διαπιστώσαμε μεταβολές στη δραστηριότητα της NCR (σύμπλεγμα I+III), και δεδομένων των ιστοχημικών ευρημάτων που υποδεικνύουν πιθανή μεταβολή στη δραστηριότητα της SDH (σύμπλεγμα II) στην ομάδα των ασθενών με Alzheimer, θα μπορούσαμε να προτείνουμε την άποψη ότι η μειωμένη δραστηριότητα της SCR στον σκελετικό μυ των ασθενών οφείλεται σε διαταραχή του συμπλέγματος II ή και σε ελλειμματική μεταφορά ηλεκτρονίων μεταξύ των συμπλεγμάτων II και III. Οι πιθανές συνέπειες από μια διαταραχή του συμπλέγματος II

στη νόσο Alzheimer έχουν καταδειχθεί από τους Keller et al., οι οποίοι περιέγραψαν μια αύξηση στα επίπεδα ενδοκυτταρικού ασβεστίου, απόπτωση και συσσώρευση αντιδραστικών μορφών οξυγόνου μετά από αναστολή του συμπλέγματος II σε κύτταρα PC12 τα οποία συνέθεταν μεταλλαγμένη πρεσενιλίνη-1.²³

Δεν βρήκαμε ενδείξεις διαταραγμένης λειτουργίας της COX, ούτε στα μορφολογικά ούτε στα βιοχημικά πειράματα, ωστόσο πολλές μελέτες έχουν διαπιστώσει ελαττωματική δραστηριότητα της COX σε μη νευρικούς ιστούς στη νόσο Alzheimer, καθώς και στον εγκέφαλο των ασθενών. Τα σχετικά στοιχεία όμως είναι αντιφατικά, καθώς δεν έχουν κατορθώσει όλες οι ερευνητικές ομάδες να εντοπίσουν τέτοια διαταραχή, ενώ εξακολουθεί να υπάρχει σύγχυση σχετικά με τις προσβαλλόμενες περιοχές του εγκεφάλου. Τα δικά μας στοιχεία συμφωνούν με των Gu et al., οι οποίοι διαπίστωσαν μείωση στη δραστηριότητα του συμπλέγματος II+III αλλά όχι και του συμπλέγματος IV στον κροταφικό φλοιό, μια περιοχή που συνήθως προσβάλλεται ισχυρά σε περιπτώσεις Alzheimer.²⁰

Αυτή αλλά και άλλες μελέτες που εντόπισαν μεταβολές στη δραστηριότητα των συμπλεγμάτων της αναπνευστικής αλυσίδας σε όργανα εκτός του εγκεφάλου δείχνουν ότι πιθανόν να υπάρχει κάποια γενετική βλάβη – κληρονομούμενη ή επίκτητη – που αποτελεί το υποκείμενο αίτιο των μιτοχονδριακών διαταραχών στη νόσο Alzheimer. Μέχρι σήμερα όμως δεν έχει αποδειχθεί οριστικά κατά πόσον κάποια βλάβη στο μιτοχονδριακό DNA συμμετέχει ή όχι στην παθογένεση της νόσου (για μια ανασκόπηση βλ. παραπομπή 55). Μια πιθανή εναλλακτική ερμηνεία αφορά στην επίδραση των πεπτιδίων Αβ. Έχει αποδειχθεί ότι τα πεπτιδικά Αβ25-35 και Αβ1-40 επηρεάζουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία, με μείωση της δραστηριότητας του συμπλέγματος II+III και του συμπλέγματος IV σε καλλιέργειες κυττάρων PC12^{44,45}, καθώς και της δραστηριότητας του συμπλέγματος IV στα μιτοχόνδρια του εγκεφάλου των επίμυων.¹¹ Καθώς οι μύες των ατόμων με νόσο Alzheimer περιέχουν σημαντικά αυξημένα επίπεδα Αβ1-40 και Αβ1-42,²⁷ μια πιθανή ερμηνεία των ευρημάτων μας είναι το ότι οφείλονται στην επίδραση του Αβ πάνω στην αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων, κατ' αναλογία με τη μυοσίτιδα εγκλεισμένων σωματιδίων όπου μιτοχονδριακές ανωμαλίες, όπως μυϊκές ίνες αρνητικές για COX, δημιουργούνται από το Αβ ή/και βAPP.⁴ Σε αντίθεση όμως με τους ασθενείς με IBM, οι ασθενείς με Alzheimer δεν εμφανίζουν σοβαρή μυϊκή αδυναμία και ατροφία, αλλά η μυοσκελετική τους κατάσταση παραμένει σχετικά σταθερή μέχρι τα τελευταία στάδια της νόσου. Ένας λόγος για την παρατήρηση αυτή μπορεί να είναι ότι οι μεταβολές στα επίπεδα Αβ αλλά και στη δραστηριότητα του συμπλέγματος II+III στους σκελετικούς μύες στη νόσο Alzheimer, που παρατηρήθηκαν στην παρούσα μελέτη, είναι σχετικά μικρού βαθμού. Καθώς η νόσος επιδεινώνεται οι μεταβολές αυτές πιθανόν να συσσωρεύονται και, σε συνδυασμό με την αυξημένη παραγωγή αντιδραστικών μορφών οξυγόνου, να οδηγούν στην εκδήλωση κλινικών συμπτωμάτων.

Στην παρούσα εργασία διερευνήσαμε τη μιτοχονδριακή μορφολογία και μάζα, καθώς και τη δραστηριότητα των ενζύμων των συμπλεγμάτων I+III, II+III και IV στη μιτοχονδριακή αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων στον σκελετικό μυ των ασθενών με νόσο Alzheimer. Διαπιστώθηκε ότι η δραστηριότητα του ενζύμου SCR (σύμπλεγμα II+III) είναι μειωμένη στη νόσο Alzheimer, αλλά η μείωση αυτή είναι υπερβολικά μικρή για να χρησιμοποιηθεί ως βιολογικός δείκτης της νόσου. Τα ευρήματά μας υποστηρίζουν την άποψη πως υπάρχει μιτοχονδριακή διαταραχή στη νόσο Alzheimer, η οποία δεν περιορίζεται στον εγκέφαλο.

Ευχαριστίες

Η μελέτη αυτή υποστηρίχθηκε από γενναιοδωρες επιχορηγήσεις από το ίδρυμα Stiftelsen Gamla Tjänarinnor, τη Swedish Society for Medicine, το Swedish Medical Council (proj 3875), το ίδρυμα Loo and Hans Ostermans Foundation for Medical Research, το ίδρυμα Clas Groschinsky Foundation, το Dementia Foundation, το Gun and Bertil Stohne's Foundation και το Karolinska Institute.

Συνομογραφίες

Αμιλοειδές β	Αβ
Πρόδρομος πρωτεΐνη αμιλοειδούς β	βAPP
Κιτρική συνθάση	CS
Οξειδάση κυτοχρώματος C	COX
Μυοσίτιδα εγκλεισμένων σωματιδίων	IBM
Αναγωγή NADH-κυτοχρώματος C	NCR
Αναγωγή ηλεκτρικού-κυτοχρώματος C	SCR
Ηλεκτρική αφυδρογονάση	SDH

Βιβλιογραφία

1. Abraham A.Y., Canevari L., Duchon M.R., β-amyloid peptides induce mitochondrial dysfunction and oxidative stress in astrocytes and death of neurons through activation of NADPH oxidase. *J Neurosci* 2004; 24: 565-575.
2. Alp P., Newsholme E., Zammit V., Activities of citrate synthase and NAD⁺-linked and NADP⁺-linked isocitrate dehydrogenase in muscle from vertebrates and invertebrates. *Biochem J* 1976; 154: 689-700.
3. Askanas V., Engel W.K., Inclusion-body myositis: Newest concepts of pathogenesis and relation to aging and Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60: 1-14.
4. Askanas V., Engel W.K., Inclusion-body myositis and myopathies: different etiologies, possibly similar pathogenic mechanisms. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 525-531.
5. Machin M.A., Briggs H.L., Saborido A.A., Bindoff L.A., Turnbull D.M., An evaluation of the measurement of the activities of complexes I-IV in the respiratory chain of human muscle mitochondria. *Biochem Med Metab Biol* 1994; 51: 35-42.
6. Blass J.P., Sheu R.K.-F., Gibson G.E., Inherent abnormalities in energy metabolism in Alzheimer's disease. Interaction with cerebrovascular compromise. *Ann NY Acad Sci*, 2000, 903, 204-21.
7. Brierley E.J., Johnson M.A., James O.F.W., Turnbull D.M., Effects of physical activity and age on mitochondrial function. *Q J Med*. 89 (1996) 251-258.
8. Bonilla E., Tanji K., Hirano M., Vu T.H., DiMauro S., Schon E.A., Mitochondrial involvement in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta* 1999;1410:171-182.
9. Bosetti F., Brizzi F., Barogi S., Mancuso M., Siciliano G., Tendi E.A., Murri L., Rapoport S.I., Solani G., Cytochrome c oxidase and mitochondrial F1F0-ATPase (ATP synthase) activities in platelets and brain from patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 371-376.
10. Brooke M.H., Kaiser M.M., Muscle fibre types 1970. How many and of what kind? *Arch Neurol* 1970;23:369-370.
11. Casley C.S., Canevari L., Land J.M., Clark J.B., Sharpe M.A., β-amyloid inhibits integrated mitochondrial respiration and key enzyme activities. *J Neurochem*. 2002; 80:91-100.
12. Chandrasekaran K., Giordano T., Brady D.R., Stoll J., Martin L.J., Rapoport S.I., Impairment in mitochondrial cytochrome oxidase gene expression in Alzheimer's disease. *Mol Brain Res* 1994;24:336-340.
13. Cooper J.M., Mann V.M., Schapira A.H.V., Analyses of mitochondrial respiratory chain function and mitochondrial DNA deletion in human skeletal mus-

- cle: effect of aging. *J Neurol Sci* 1992; 113:91-98.
14. Cooperstein S.J., Lazarow A., Kurfess N.J., A microspectrophotometric method for the determination of succinic dehydrogenase. *J Biol Chem* 1950;186:129-139.
 15. Cooperstein S.J., Lazarow A., A microspectrophotometric method for the determination of cytochrome oxidase. *J Biol Chem* 1951;189:665-670.
 16. Curti D., Rognoni F., Gasparini L., Cattaneo A., Paolillo M., Racchi M., Zani L., Bianchetti A., Trabucchi M., Bergamaschi S., Govoni S., Oxidative metabolism in cultured fibroblasts derived from sporadic Alzheimer's disease (AD) patients. *Neurosci Letts* 1997;236:13-16.
 17. Engel W.K. and Cunningham G.C., Rapid examination of muscle tissue: an improved trichrome method for fresh-frozen biopsy sections. *Neurology* 1963;13:919.
 18. Fukuyama R., Hatanpää K., Rapoport S.I., Chandrasekaran K., Gene expression of ND4, a subunit of complex I of oxidative phosphorylation in mitochondria, is decreased in temporal cortex of Alzheimer's disease patients. *Brain Res* 1996;713:290-293.
 19. Gibson G.E., Zhang H., Sheu K.F., Bogdanovich N., Lindsay J.G., Lannfelt L., Vestling M., Cowburn R.F., α -ketoglutarate dehydrogenase in Alzheimer brains bearing the APP670/671 mutation. *Ann Neurol* 1998;44: 676-81.
 20. Gu M., Owen A.D., Toffa S.E., Cooper J.M., Dexter D.T., Jenner P., Marsden C.D., Schapira A.H., Mitochondrial function, GSH and iron in neurodegeneration and Lewy body diseases. *J Neurol Sci* 1998; 158:24-29.
 21. Hirai K., Aliev G., Nunomura A., Fujioka H., Russell R.M., Atwood C.S., Johnson A.B., Kress Y., Vinters H.V., Tabaton M., Shimohama S., Cash A.D., Siedlak S.L., Harris P.L., Jones P.K., Petersen P.B., Perry G., Smith M.A., Mitochondrial abnormalities in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2001; 21: 3017-3023.
 22. Kalaria R.N., Harik S.L., Carnitine acetyltransferase activity in the human brain and its microvessels is decreased in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1992; 32:583-586.
 23. Keller J.N., Guo Q., Holtsberg F.W., Bruce-Keller A.J., Mattson M.P., Increased sensitivity to mitochondrial toxin-induced apoptosis in neural cells expressing mutant presenilin-1 is linked to perturbed calcium homeostasis and enhanced oxyradical production. *J Neurosci* 1998; 18:4439-4450.
 24. Kish S.J., Bergeron C., Rajput A., Dozic S., Mastrogiacomo F., Chang L.J., Wilson J.M., DiStefano L.M., Nobrega J.N., Brain cytochrome oxidase in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1992;59:776-779.
 25. Kish S.J., Mastrogiacomo F., Guttman M., Furukawa Y., Taanman J.W., Dozic S., Pandolfo M., Lamarche J., DiStefano L., Chang L.J., Decreased brain protein levels of cytochrome oxidase subunits in Alzheimer's disease and in hereditary spinocerebellar ataxia disorders: α nonspecific change? *J Neurochem* 1999;72:700-707.
 26. Kish S.J., Brain energy metabolizing enzymes in Alzheimer's disease: α -ketoglutarate dehydrogenase complex and cytochrome oxidase. *Ann NY Acad Sci* 1997;826:218-228.
 27. Kuo Y.-M., Kokjohn T.A., Watson M.D., Woods A.S., Cotter R.J., Sue L.I., Kalback W.M., Emmerling M.R., Beach T.G., Roher A.E., Elevated A β 42 in skeletal muscle from Alzheimer disease patients suggests peripheral alterations of A β PP metabolism. *Am J Pathol* 2000; 156:797-805.
 28. Lan Z., Fang L., Jian-Ping P., Lin L., Development of mtDNA-transfused cell model of Alzheimer's disease and application in pharmacological study on chinese herb components. *Brain Aging*, 2003; 3: 29-35.
 29. Larsson L. and Ansved T., Effects of ageing on the motor unit. *Progr Neurobiol* 1995;45:397-458.
 30. Mariani C., Bresolin N., Farina E., et al. Muscle biopsy in Alzheimer's disease: morphological and biochemical studies. *Clin Neuropathol* 1991;10:171-176.
 31. Markesbury W.R., Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease, *Free Rad Biol Med* 1997; 23: 134-147.
 32. Mattson M.P., Mark R.J., Furukawa K., Disruption of brain cell ion homeostasis in Alzheimer's disease by oxyradicals and signaling pathways that protect therefrom. *Chem Res Toxicol* 1997;10:507-17.
 33. Maurer I., Zierz S., Möller H.-J., A selective defect of cytochrome c oxidase is present in brain of Alzheimer's disease. *Neurobiol Ag* 2000; 21:455-462.
 34. McKhann G., Drachmann D., Folstein M., Katzman R., Price D., Stadlan E.M., Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34:939-944.
 35. Mecocci P., Cherubini A., Beal M.F., Cecchetti R., Chionne F., Polidori M.C., Romano G., Senin U., Altered mitochondrial membrane fluidity in AD brain. *Neurosci Letts* 1996; 207:129-132.
 36. Molina J.A., de Bustos F., Jimenez-Jimenez F.J., Benito-Leon J., Gasalla T., Orti-Pareja M., Vela L., Bermejo F., Martin M.A., Campos Y., Arenas J., Respiratory chain enzyme activities in isolated mitochondria of lymphocytes from patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1997; 48:636-638
 37. Mueller-Hocker J., Cytochrome c oxidase deficient fibres in the limb muscle and diaphragm of man without muscular disease: an age-related alteration. *J Neurol Sci* 1990; 100:14-21.
 38. Mutisya E.M., Bowling A.C., Beal M.F., Cortical cytochrome oxidase activity is reduced in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1994; 63:2179-2184.
 39. Orth M., Schapira A.H., Mitochondria and degenerative disorders. *Am J Med Genet* 2001; 106:27-36.
 40. Padykula H.E., Herman E., The specificity of the histochemical method of adenosine triphosphatase. *J Histochem Cytochem* 1955;3:170-183.
 41. Parker W.D., Parks J.K., Cytochrome c oxidase in Alzheimer's disease brain. *Neurology* 1995;45:482-486.
 42. Parker W.D., Filley C.M., Parks J.K., Cytochrome oxidase deficiency in Alzheimer's disease. *Neurology* 1990;40:1302-1303.
 43. Parker W.D. Jr, Mahr N.J., Filley C.M., Parks J.K., Hughes D., Young D.A., Cullum C.M., Reduced platelet cytochrome c oxidase activity in Alzheimer's disease. *Neurology* 1994;44:1086-1090.
 44. Pereira C., Santos S.M., Oliveira C., Mitochondrial function impairment induced by amyloid β -peptide on PC12 cells. *Neuroreport* 1998;9:1749-1755.
 45. Pereira C., Agostinho P., Oliveira C.R., Vincopocetine attenuates the metabolic dysfunction induced by amyloid β -peptides in PC12 cells. *Free Rad Res* 2000; 33:497-506.
 46. Perry G., Nunomura A., Hirai K., Zhu X., Perez M., Avila J., Castellani R.J., Atwood C.S., Aliev G., Sayre L.M., Takeda A., Smith M.A., Is oxidative damage the fundamental pathogenic mechanism of Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases? *Free Rad Biol Med* 2002; 33:1475-79.
 47. Radner S., Knappnålsteknik för iterativ muskelbiopsi. *Trans Swed Soc Med Sci* 1962;19:94.
 48. Scarpelli D.G., Hess R., Rears A.G.E., The cytochemical localization of oxidative enzymes. *J Biophys Biochem Cytol.* 1958;4:747-752.
 49. Shearman M.S., Ragan C.I., Iversen L.L., Inhibition of PC12 cell redox activity is a specific, early indicator of the mechanism of β -amyloid-mediated cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:1470-1474.
 50. Sheu K.F.-R., Cooper A.J.L., Koike K., Koike M., Lindsay G., Blass J.P., Abnormality of the α -ketoglutarate dehydrogenase complex in fibroblasts from Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1994; 35:312-318.
 51. Simonian N.A., Hyman B.T., Functional alterations in Alzheimer's disease: diminution of cytochrome oxidase in the hippocampal formation. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993;52:580-585.
 52. Smith M.A., Sayre L.M., Monnier V.M., Perry G., Radical AGEing in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 1995;18:172-176.
 53. Sottocasa G.L., Kuylenstierna B., Ernster L., Bergstrand A., An electron-transport system associated with the outer membrane of liver mitochondria. A biochemical and morphological study. *J Cell Biol* 1967;32:415-438.
 54. Swerdlow R.H., Parks J.K., Cassarino D.S., Maguire D.J., Maguire R.S., Bennett Jr J.P., Davis R.E., Parker D.W., Cybrids in Alzheimer's disease: a cellular model of the disease? *Neurology* 49 (1997) 918-925.
 55. Swerdlow R.H., Kish S.J., Mitochondria in Alzheimer's Disease, *Int Rev Neurobiol* 2002;53:341-85.
 56. Trounce I., Byrne E., Marzuki S., Decline in skeletal muscle mitochondrial respiratory chain function: possible factor in ageing. *Lancet* 1989;25:637-639.
 57. Van Zeulen A.J., Bosman G.J.C.G.M., Ruitenbeek W., Van Kalmthout P.J.C., De Grip W.J., No evidence for reduced thrombocyte cytochrome oxidase activity in Alzheimer's disease. *Neurology* 1992;42:1246-47.
 58. Wibom R., Hultman E., ATP production rate in mitochondria isolated from microsomes of human muscle. *Am J Physiol* 1990;259:E204-209.
 59. Yates C.M., Butterworth J., Tennant M.C., Gordon A., Enzyme activities in relation to pH and lactate in postmortem brain in Alzheimer-type and other dementias. *J Neurochem* 1990;55:1624-1630.

Τυποποιημένη γηριατρική αξιολόγηση σε μια ομάδα ασθενών με θυρεοειδοπάθειες και άνοια τύπου Alzheimer

Ioana Ioancio, Luiza Spiru, Ion Gheorghe Totoianu, Alexandru Ioancio, Daniela Mitache

Περίληψη

Η νόσος Alzheimer αποτελεί σήμερα την κυριότερο νευροεκφυλιστική νόσο. Ο επιπολασμός της αυξάνεται κατά 0,2% στα άτομα ηλικίας μεταξύ 55 και 64 ετών και κατά 27% στα άτομα άνω των 65 ετών. Το πρώτο σύμπτωμα της ασθένειας είναι η γνωσιακή έκπτωση, η οποία σταδιακά επιδεινώνεται. Οι θυρεοειδοπάθειες δεν αποτελούν παράγοντα κινδύνου για τη νόσο Alzheimer, αλλά η ταχεία διάγνωση και άμεση αντιμετώπισή τους μπορούν να βοηθήσουν στη βελτίωση της πρόγνωσης για τη μελλοντική πορεία της γνωσιακής έκπτωσης. Η αξιολόγηση της γνωσιακής έκπτωσης στους ασθενείς με νόσο Alzheimer με βάση τις ψυχομετρικές εξετάσεις μόνο, χωρίς συνεκτίμηση τυχόν θυρεοειδικών παθήσεων, μπορεί να αποδειχθεί λανθασμένη. Η μελέτη μας πραγματοποιήθηκε στην Κλινική Γηριατρικής και Γεροντολογίας του Νοσοκομείου Elias στο Βουκουρέστι από τις 8 Μαρτίου 2004 μέχρι τις 31 Μαΐου 2005, και συμπεριλάμβανε τυποποιημένη γηριατρική αξιολόγηση καθενός από τους 850 ασθενείς που συμμετείχαν. Από αυτούς, οι 327 (38,5%) χαρακτηρίστηκαν ως πάσχοντες από άνοια ενώ οι 41 ως πάσχοντες από συνοδό θυρεοειδοπάθεια.

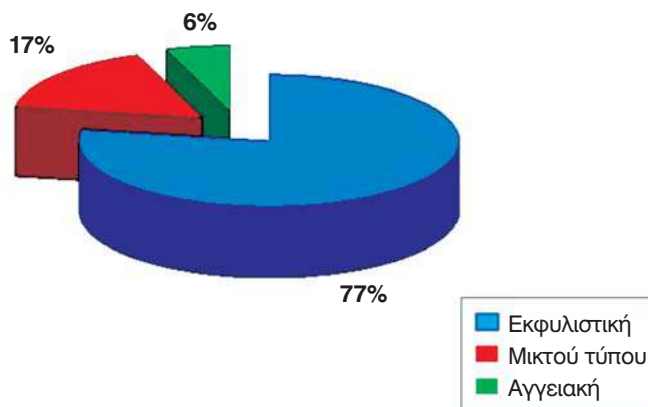
Λέξεις-κλειδιά: άνοια, γνωσιακή έκπτωση, τυποποιημένη γηριατρική αξιολόγηση

Η γρήγορη διάγνωση της άνοιας είναι εξαιρετικά σημαντική, λόγω του διαρκώς αυξανόμενου αριθμού και του συνεπαγόμενου μεγάλου κοινωνικού και οικονομικού κόστους που επιβαρύνει τις δαπάνες υγείας. Από τις 8 Μαρτίου 2004 έως τις 31 Μαΐου 2005, 850 ασθενείς νοσηλεύονταν στην Κλινική Γηριατρικής και Γεροντολογίας του Νοσοκομείου Elias στο Βουκουρέστι. Κατά το τέλος της αξιολόγησης, οι 327 (38,5%) διαγνώστηκαν ως πάσχοντες από διάφορους τύπους άνοιας, όπως φαίνεται στην Εικ. 1. Η κατανομή των τύπων της άνοιας αποκαλύπτει τον καθαρό επιπολασμό της νόσου Alzheimer (εκφυλιστική) στο 254 (77,7%), ενώ ακολουθεί η άνοια μικτού τύπου σε 55 (16,8%) και η αγγειακή άνοια στους υπόλοιπους 18 (5,5%).

Συνοδός θυρεοειδοπάθεια εντοπίστηκε σε 41 (4,8%) ασθενείς από ολόκληρη την ομάδα των ασθενών. Σε 10 από αυτούς, η

λογία MMSE μεταξύ 25-30), συνοδευόμενη από αγχώδεις-καταθλιπτικές διαταραχές σε 6 ασθενείς και κατάθλιψη σε έναν ασθενή. Είναι γνωστό ότι η ήπια γνωσιακή έκπτωση που εκδηλώνεται σε αγχώδεις-καταθλιπτικές καταστάσεις και σε παθήσεις του θυρεοειδούς είναι διαφορετική από αυτή που εμφανίζεται κατά την πορεία από τη φυσιολογική γήρανση προς την άνοια (κυρίως τύπου Alzheimer), και χρειάζεται διαφορετικό διαγνωστικό αλγόριθμο. Οι 10 αυτοί ασθενείς παρέμειναν υπό ιατρική παρακολούθηση αλλά αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Συνεπώς, ο τελικός αριθμός ασθενών με άνοια και συνοδές θυρεοειδοπάθειες που παρέμειναν στη μελέτη ήταν 31.

Οι επιμέρους βαθμολογίες από τις εξετάσεις γνωσιακής και συμπεριφορικής αξιολόγησης αναλύθηκαν σύμφωνα με τις ειδικές οδηγίες κάθε εξέτασης. Ακολουθήθηκε μια ποιοτική προσέγγιση προς τις ποσοτικές τιμές, κατά την οποία μια βαθμολογία μεταξύ 28 και 30 για παράδειγμα στην κλίμακα MMSE να υποδεικνύει ήπια γνωσιακή έκπτωση.



Εικόνα 1 - Κατανομή των τύπων άνοιας στους ασθενείς της μελέτης.

κλινική και η παρακλινική εξέταση απέκλεισε τη διάγνωση της άνοιας, αλλά έδειξε αντίθετα ήπια γνωσιακή έκπτωση (βαθμο-

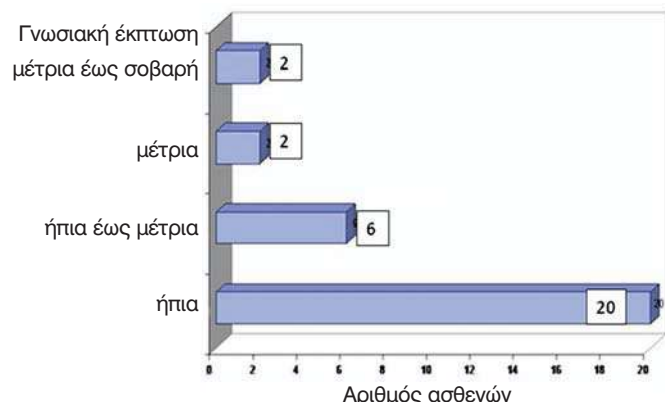
Τυποποιημένη γηριατρική αξιολόγηση

1. Αξιολόγηση της γνωσιακής έκπτωσης με την κλίμακα Mini Mental Status Evaluation (MMSE)

Η βαθμολογία MMSE υπολογίστηκε στους 30 από τους 31 ασθενείς, λόγω αδυναμίας συμπλήρωσης της κλίμακας για έναν ασθενή. Σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια της Κλινικής μας, μια εξέταση θεωρείται αποτυχημένη στην περίπτωση ασθενών με σοβαρή γνωσιακή βλάβη, που αντιστοιχεί σε βαθμολογία MMSE μικρότερη από 10.

Με βάση τα στοιχεία που ελήφθησαν, ήπια γνωσιακή έκπτωση εντοπίστηκε σε 20 (66,8%) των ασθενών για τους οποίους είχαν καταγραφεί βαθμολογίες μεταξύ 25 και 30 (Πίνακας 1). Ήπια έως μέτρια γνωσιακή έκπτωση (βαθμολογία μεταξύ 20 και 24) εντοπίστηκε σε 6 (20%) ασθενείς, ενώ 2 (6,6%) ασθενείς εμφάνισαν μέτρια γνωσιακή έκπτωση (βαθμολογία μεταξύ 15 και 19).

Σε άλλους 2 ασθενείς (6,6%) εντοπίστηκε μέτρια έως σοβαρή γνωσιακή έκπτωσηση (βαθμολογίες MMSE μεταξύ 10 και 14).



Εικόνα 2 - Κατανομή των τύπων γνωσιακής έκπτωσησης στους ασθενείς της μελέτης, με βάση τις βαθμολογίες MMSE.

Οι δείκτες που αφορούν στην κατανομή των βαθμολογιών MMSE δίνονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1 – Δείκτες της κατανομής των βαθμολογιών MMSE.

Δείκτης	Τιμή
Μέση βαθμολογία	25,5
Διάμεση βαθμολογία	28
Επικρατούσα βαθμολογία	29
Διάστημα διακύμανσης	13 - 30
Τυπική απόκλιση (TA)	± 5,0
Συντελεστής διακύμανσης	19,6% (μέτρια διασπορά)

2. Η δοκιμασία ωρολογίου

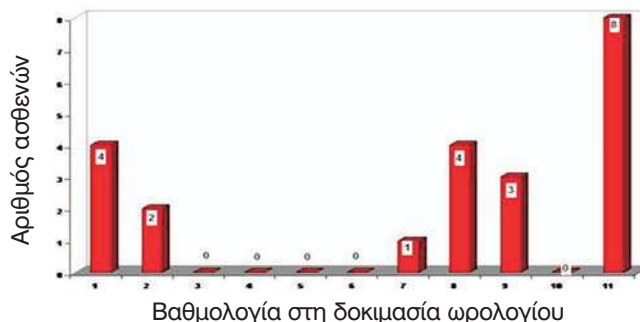
Η δοκιμασία ωρολογίου πραγματοποιήθηκε σε 22 ασθενείς (71,0%). Οκτώ από αυτούς (36,4%) πέτυχαν βαθμολογία 10, τέσσερις ασθενείς (18,2%) βαθμολογία 7 και τρεις ασθενείς (13,6%) βαθμολογία 8 (Πίνακας 2). Μηδενική βαθμολογία καταγράφηκε σε τέσσερις ασθενείς (18,2%) και βαθμολογία 1 σε δύο ασθενείς (9,1%). Ένας από τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε η δοκιμασία ωρολογίου πέτυχε βαθμολογία 6 (Εικ. 3).

Οι δείκτες κατανομής των βαθμολογιών στη δοκιμασία ωρολογίου δίνονται στον Πίνακα 2.

3. Κλίμακα Global Deterioration Scale (GDS)

Από τους 25 ασθενείς στους οποίους χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα GDS, οι 20 (80,0%) ενέπιπταν στο 3ο στάδιο (ήπια γνωσιακή έκπτωσηση) και οι 4 (16,0%) στα στάδια 4 και 5 (ήπια/μέτρια έως σοβαρή γνωσιακή έκπτωσηση). Μόνο ένας ασθενής ενέπιπτε στο 7ο στάδιο (λίγες εμφανείς γνωσιακές λειτουργίες). Πρόκειται για τον ίδιο ασθενή στον οποίο απέτυχε η αξιολόγηση MMSE (Εικ. 4).

Η κατανομή των 25 ασθενών που αξιολογήθηκαν σύμφωνα με την κλίμακα CDR εμφάνιζε – όπως αναμενόταν – ομοιότητες με την κατανομή στην κλίμακα GDS. Έτσι, η βαθμολογία 0,5 που αντιστοιχεί σε «υποψίες άνοιας» δόθηκε σε 20 ασθενείς,



Εικόνα 3 - Κατανομή των ασθενών με βάση τις βαθμολογίες στη δοκιμασία ωρολογίου

ενώ η βαθμολογία 1 (ήπια άνοια) και η βαθμολογία 2 (μέτρια άνοια) δόθηκαν σε 4 ασθενείς. Ο ασθενής στον οποίο απέτυχε η αξιολόγηση MMSE ενέπιπτε στο 5ο στάδιο της κλίμακας (σοβαρή άνοια) (Εικ. 5).

Πίνακας 2 – Δείκτες της κατανομής των βαθμολογιών στη δοκιμασία ωρολογίου.

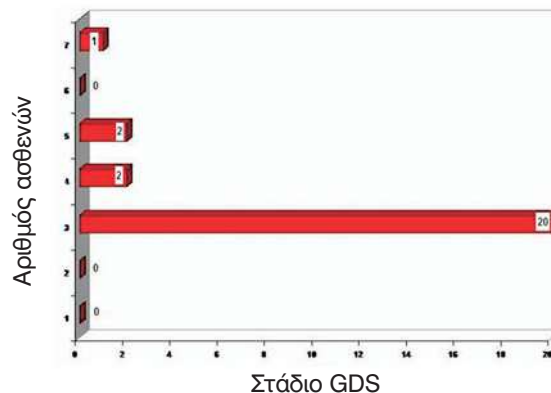
Δείκτης	Τιμή
Μέση βαθμολογία	6,4
Διάμεση βαθμολογία	7,5
Επικρατούσα βαθμολογία	10
Διάστημα διακύμανσης	0 - 10
Τυπική απόκλιση (TA)	± 4,0
Συντελεστής διακύμανσης	62,5% (μεγάλη διασπορά)

5. Θρεπτική αξιολόγηση – η εξέταση Mini Nutritional Assessment (MNA)

Οι βαθμολογίες που ελήφθησαν και για τους 31 ασθενείς ήταν πάνω από 23,5, γεγονός που υποδεικνύει ότι βρίσκονταν σε καλή κατάσταση θρέψης.

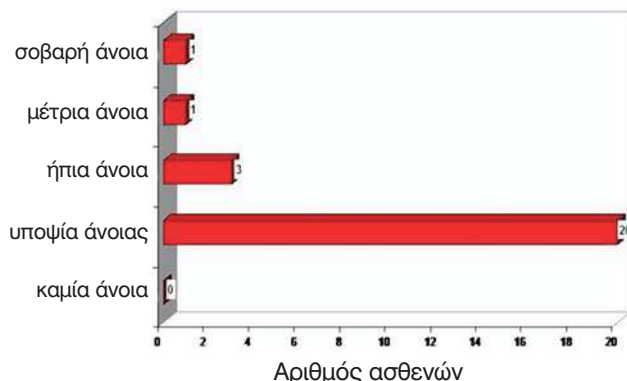
6. Αξιολόγηση στατικής και δυναμικής ισορροπίας – η δοκιμασία Tinetti

Με εξαίρεση έναν ασθενή, οι βαθμολογίες του οποίου δείχνουν δυσκολία διατήρησης στατικής ισορροπίας (βαθμολογία Tinetti Static: 39) και δυναμικής ισορροπίας (βαθμολογία



Εικόνα 4 - Κατανομή των ασθενών με βάση τις βαθμολογίες στην κλίμακα GDS

Tinetti Dynamic: 18), οι βαθμολογίες όλων των άλλων ασθενών βρισκόταν εντός των φυσιολογικών ορίων.



Εικόνα 5 - Κατανομή των ασθενών με βάση το στάδιο της κλίμακας CDR στο οποίο εμπίπτουν.

7. Βαθμολογία Norton για τροφικές βλάβες

Με εξαίρεση έναν ασθενή με βαθμολογία 13 (κίνδυνος τροφικών βλαβών), οι υπόλοιποι 30 ασθενείς έλαβαν βαθμολογίες άνω του 14 (απουσία κινδύνου τροφικών βλαβών).

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω αποτελέσματα, θεωρούμε ότι υποστηρίζουν τη χρήση της τυποποιημένης γηριατρικής αξιολόγησης ως ένα ισχυρό εργαλείο για την ταχεία διάγνωση γνωσιακής έκπτωσης στους ασθενείς με άνοια τύπου Alzheimer και συνοδό θυρεοειδοπάθεια.

Πίνακας 3 – Δείκτες της κατανομής των βαθμολογιών SCD.

Δείκτης	Τιμή
Μέση βαθμολογία	0,7
Διάμεση βαθμολογία	0,5
Επικρατούσα βαθμολογία	0,5
Διάστημα διακύμανσης	0,5 - 3
Τυπική απόκλιση (TA)	± 0,6
Συντελεστής διακύμανσης	85,7% (μεγάλη διασπορά)

Βιβλιογραφία

- Cockrell J.R. and Folstein M.F.: Mini Mental State Examination (MMSE), *Psychopharmacology*, 1988; 24:689 – 692 .
- Cummings J.E., Mega M., Gray K., et al: The Neuro-psychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 1994; 44; 2308-2314.
- McKhann G., Drachman D., Folstein M., Katzman R., Price D., and Stadlan E.M.: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human services task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 1984; 34, 939-944.
- Reiberg B., Fewrris S.H., de Leon M.J., Crook T.: *The Global Deterioration Scale*, *American Journal of Psychiatry*, 1982; 139: 1136-1139.
- Sheikh K., Smith D.S., Meade T.W., Goldenberg E., Brennan P.J., Kinsella G.: Repeatability and validity of a modified Activities of Daily Living (ADL) Index in studies of chronic disability. *International Rehabilitation Medicine*, 1979; 1:51-58.
- Schulman K., Shedletsky R., Silver I.: The challenge of time. Clock drawing and cognitive function in the elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 1986; 1:135-140.
- Spiru L., Romosan I.: *Geriatrics, vol. I*, Solness Publishing House, Timisoara, Romania, 2002.
- Spiru L., Romosan I.: *Geriatrics, vol. II*, Solness Publishing House, Timisoara, Romania, 2002.
- Spiru L., Vellas B., Ousset P.J.: Activities of Daily Living Score, *Brain Aging International Journal – Romanian language edition, Vol. I*, Nr. 2, 2003.
- Spiru L., Vellas B., Ousset P.J., Winblad B.: MMSE (Mini Mental State Examination) Test and Clock Test , *Brain Aging International Journal - Romanian language edition, Vol. I*, Nr.1, 2003.
- Spiru L., Vellas B., Ousset P.J.: IADL Score, *Brain Aging International Journal – Romanian language edition, vol. II*, Nr.1, 2004.
- Spiru L., Vellas B., Ousset P.J.: *Medical history book for the patients with dementia of Alzheimer's type., First Edition*, "Carol Davila" University Publishing House, Bucharest, 2000.
- Spiru L., Vellas B., Ousset P.J.: *Medical history book for the patients with dementia of Alzheimer's type., Second Edition*, "Carol Davila" University Publishing House, Bucharest, 2000.
- Spiru L., Vellas B., Ousset P.J.: *Clinical Tests for Alzheimer's type dementia diagnosis*, "Carol Davila" University Publishing House, Bucharest, 2001.
- Tinetti M.E.: *Performance – oriented assessment of mobility problems in elderly patients*. *J Am Geriat. Soc.* 1986; 39:142-148.

Η κλίμακα Görel Bråne (GBS)

(“Ana Aslan” International Academy of Anti-Aging®, “Ana Aslan” International Foundation®, με την επιφύλαξη παντός δικαιώματος για την κλίμακα GBS σε 18 γλώσσες: Αγγλικά, Βοσνιακά/Κροατικά/Σερβικά, Γαλλικά, Γερμανικά, Δανικά, Ελληνικά, Ισλανδικά, Ισπανικά, Ιταλικά, Νορβηγικά, Ολλανδικά, Πολωνικά, Ρουμανικά, Ρωσικά, Σουηδικά, Τσεχικά, Φινλανδικά – δημοσιεύεται στο BAIJ, ISSN 1582-8352, 2002)

Εισαγωγή

Η κλίμακα Gottfries-Brane-Steen (GBS) είναι μια κλίμακα βαθμολόγησης που μετρά τρεις τύπους λειτουργίας (διανοητική, συναισθηματική και καθημερινών δραστηριοτήτων/ADL), καθώς και κάποια συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα που απαντώνται συχνά στην άνοια. Η κλίμακα έχει καθιερωθεί και χρησιμοποιείται εδώ και περισσότερα από 20 χρόνια. Στο συμπλήρωμα αυτό δίνονται κάποιες μεταφράσεις της κλίμακας σε διάφορες ευρωπαϊκές γλώσσες.

Το ποσοστό των ηλικιωμένων αυξάνεται γρήγορα σε όλες τις χώρες του κόσμου, γεγονός που οδηγεί σε αντίστοιχη αύξηση του αριθμού των ατόμων με άνοια. Στις περισσότερες χώρες δαπανώνται μεγάλα χρηματικά ποσά για τη φροντίδα των ανθρώπων με άνοια, ενώ εκτιμάται ότι στο εγγύς μέλλον θα χρειάζονται ακόμα περισσότερα. Έρευνες πάνω στην άνοια πραγματοποιούνται σε ολόκληρο τον κόσμο, ενώ νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις (φαρμακολογικές και ψυχολογικές) δοκιμάζονται σε κλινικές δοκιμές. Κάποιες από τις δημοσιευόμενες εργασίες είναι ενθαρρυντικές. Υπάρχουν άνοοι ασθενείς που ανταποκρίνονται στη θεραπεία, δηλαδή βελτιώνονται ή δεν επιδεινώνονται μέσα στην περίοδο της μελέτης. Προκειμένου να είναι δυνατή η σύγκριση των αποτελεσμάτων στις διάφορες χώρες, απαιτούνται ευαίσθητες κλίμακες βαθμολόγησης που μετρούν τα σημαντικά συμπτώματα με ολιστικό τρόπο και οι οποίες είναι γραμμένες στη γλώσσα ή τις γλώσσες της κάθε χώρας.

Οι κλίμακες βαθμολόγησης της άνοιας είναι απαραίτητες για έναν ακόμη λόγο: για να προσφέρουν μια κοινή γλώσσα στις διάφορες ομάδες του θεραπευτικού προσωπικού. Οι καλώς διατυπωμένες και επαρκείς περιγραφές των συμπτωμάτων και τα καλώς καθορισμένα στάδια της κλίμακας είναι χρήσιμα για τον περιορισμό της υποκειμενικότητας και την αύξηση των γνώσεων και βελτίωση της κατανόησης της νόσου. Η χρήση κλιμάκων βαθμολόγησης έχει αποδειχθεί πολύτιμη για την εκπαίδευση και την επίβλεψη του προσωπικού. Επίσης, οι κλίμακες βαθμολόγησης είναι σημαντικές για την παρακολούθηση των αποτελεσμάτων των νέων φαρμάκων στην άνοια.

Οι περισσότερες χώρες σήμερα είναι πολυπολιτισμικές, καθώς φιλοξενούν μετανάστες από πολλά μέρη του κόσμου. Κάποιοι από τους ασθενείς με άνοια δεν θα γνωρίζουν καλά τη γλώσσα της χώρας όπου διαμένουν. Επίσης, κάποιοι συγγενείς ασθενών ή μέλη του προσωπικού πιθανόν να είναι επίσης μετανάστες. Η ύπαρξη εργαλείων βαθμολόγησης σε διάφορες γλώσσες θα διευκολύνει την επικοινωνία σε τέτοιες περιπτώσεις.

Η κλίμακα Gottfries-Brane-Steen (GBS) είναι μια καλώς καθορισμένη σουηδική κλίμακα βαθμολόγησης για την αξιολόγηση των συνδρόμων άνοιας. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί από πολ-

λές κατηγορίες επαγγελματιών και η χρήση της είναι εύκολη, μετά από μια σύντομη παρουσίαση και εκπαίδευση.

Είναι μια ολοκληρωμένη κλίμακα ημιανοικτής δομής με βαθμολόγηση από τον παρατηρητή. Η αξιολόγηση πραγματοποιείται με βάση μια συνέντευξη με τον ασθενή και την παρατήρηση του ασθενούς κατά τη συνέντευξη. Πιθανόν να χρειάζονται επίσης πληροφορίες από έναν φροντιστή ή κάποιο σημαντικό πρόσωπο. Η κλίμακα περιλαμβάνει 27 στοιχεία και χωρίζεται σε τρεις υποκλίμακες: τη διανοητική (12 στοιχεία), τη συναισθηματική (3 στοιχεία) και την υποκλίμακα καθημερινών δραστηριοτήτων (ADL) (6 στοιχεία). Περιλαμβάνει επίσης μια ενότητα για τη βαθμολόγηση κάποιων συμπεριφορικών και ψυχολογικών συμπτωμάτων που απαντούν συχνά στην άνοια (6 στοιχεία). Για τη βαθμολόγηση κάθε στοιχείου επιλέγεται μία από 7 τιμές, από τις οποίες οι τιμές 0, 2, 4 και 6 προσδιορίζονται ως προς τη σημασία τους. Η τιμή 0 αντιστοιχεί σε απουσία έκπτωσης ή συμπτωμάτων ενώ η τιμή 6 αντιστοιχεί σε μέγιστη έκπτωση ή μέγιστη σοβαρότητα συμπτωμάτων.

Για κάθε στοιχείο, η τιμή 0 υποδεικνύει την κανονική κατάσταση, οι τιμές 1-2 ελαφρά έκπτωση, οι τιμές 3-4 μέτρια έκπτωση και οι τιμές 5-6 σοβαρή έκπτωση ή, στην περίπτωση των συμπτωμάτων, οι τιμές 1-2 υποδεικνύουν ήπιο σύμπτωμα, οι τιμές 3-4 σύμπτωμα μέτριας σοβαρότητας και οι τιμές 5-6 σοβαρό σύμπτωμα. Οι βαθμολογίες από την αξιολόγηση μεταφέρονται στο «προφίλ GBS», το οποίο μπορεί κατόπιν να χρησιμοποιηθεί για την παραγωγή μιας γενικής εικόνας του βαθμού άνοιας σε κάθε ασθενή ή σε ομάδες ασθενών.

Οι συνθήκες της άνοιας προκαλούν διαρκείς μεταβολές στις μορφές αναπηρίας και στα συμπτώματα των διάφορων σταδίων της νόσου. Σήμερα είναι πλέον δυνατή η φαρμακευτική αντιμετώπιση τόσο των συναισθηματικών όσο και των γνωσιακών συμπτωμάτων. Η κλίμακα GBS έχει χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο αξιολόγησης σε πολλές τέτοιες μελέτες.

Διάφορες γλώσσες

Απ' όσο γνωρίζουμε, η κλίμακα GBS έχει ήδη μεταφραστεί σε 20 διαφορετικές γλώσσες περίπου, αν και δεν αποκλείεται να υπάρχουν και άλλες μεταφράσεις, την ύπαρξη των οποίων δεν έχουμε πληροφορηθεί.

Η διαδικασία που ακολουθείται συνήθως κατά τη σύνταξη μιας έκδοσης της κλίμακας GBS σε μια νέα γλώσσα συνίσταται στη μετάφραση της κλίμακας από τα Αγγλικά και κατόπιν την αντίστροφη μετάφρασή της προς τα Σουηδικά, ώστε να επιβεβαιωθεί ότι οι μεταφρασμένες περιγραφές των στοιχείων συμφωνούν με τις πρωτότυπες. Από τις μεταφρασμένες εκδόσεις της κλίμακας, αρκετές έχουν μεταφραστεί αντίστροφα, ενώ άλλες έχουν μελετηθεί ως προς την αξιοπιστία τους και έχουν δημοσιευτεί σε εθνικά επιστημονικά περιοδικά.

Κάποιες από τις μεταφρασμένες εκδόσεις περιλαμβάνουν ένα ειδικό γλωσσικό στοιχείο, δηλαδή ένα στοιχείο που προστίθεται στην αναθεωρημένη αγγλική έκδοση. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η παρουσίαση μεταφράσεων της κλίμακας GBS σε διάφορες ευρωπαϊκές γλώσσες.

Βιβλιογραφία

Brane G, Gottfries CG, Winblad B. The Gottfries-Brane-Steen scale: validity, reliability and application in anti-dementia drug trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001; 12:1-14.

Η κλίμακα GBS για την αξιολόγηση της άνοιας

Συστάσεις:

Η βαθμολόγηση στην κλίμακα GBS πρέπει να γίνεται από ιατρό, νοσηλεύτη, ψυχολόγο ή κοινωνικό λειτουργό. Είναι σημαντική η προηγούμενη εκπαίδευση του βαθμολογητή.

Η βαθμολόγηση GBS πρέπει να βασίζεται στην παρατήρηση του ασθενούς. Μπορεί να γίνει είτε κατά τη διάρκεια είτε μετά από μια συνέντευξη διάρκειας 20 λεπτών περίπου. Η συνέντευξη πρέπει να είναι ημιανοικτής δομής, δηλαδή να δίνει στον ασθενή τη δυνατότητα να μιλήσει ελεύθερα για τα προβλήματά του αλλά να περιλαμβάνει και δομημένες ερωτήσεις. Πιθανόν να χρειάζεται η λήψη συμπληρωματικών πληροφοριών από τον φροντιστή ή κάποιο σημαντικό πρόσωπο.

Οδηγίες

Αξιολογήστε την κατάσταση του ασθενούς με βάση τις περιγραφές στο έντυπο αυτό. Για κάθε στοιχείο, σημειώστε την καταλληλότερη καθορισμένη επιλογή (0, 2, 4 ή 6) ή μια επιλογή μεταξύ των δύο καταλληλότερων (1, 3 ή 5).

Διανοητική έκπτωση

	0	1	2	3	4	5	6
Προσανατολισμός ως προς τον εαυτό	Γνωρίζει το όνομά του/της, το επάγγελμα, την ηλικία και την ημερομηνία γέννησης. <input type="checkbox"/>	Γνωρίζει το όνομά του/της αλλά μπορεί να έχει δυσκολίες όσον αφορά τη γνώση του επαγγέλματος, την ηλικία και την ημερ. γέννησης. <input type="checkbox"/>	Θυμάται το όνομά του/της σε ανεκτό βαθμό αλλά όχι το επάγγελμα του/της, την ηλικία ή την ημερομηνία γέννησης. <input type="checkbox"/>	Πλήρης αποπροσανατολισμός ως προς τις προσωπικές του λεπτομέρειες. <input type="checkbox"/>			
Προσανατολισμός ως προς τον χρόνο	Πλήρης προσανατολισμός στο χρόνο. Γνωρίζει την ημέρα της εβδομάδας, την ημερομηνία, το μήνα και το έτος. <input type="checkbox"/>	Μερικός προσανατολισμός στο χρόνο. Γνωρίζει τουλάχιστον δύο από τις παρακάτω μεταβλητές του χρόνου: έτος, μήνα, ημέρα, ημερομηνία. <input type="checkbox"/>	Γνωρίζει την εποχή του χρόνου αλλά όχι την ημέρα της εβδομάδας, την ημερομηνία, το μήνα ή το έτος. <input type="checkbox"/>	Πλήρης αποπροσανατολισμός ως προς το χρόνο. <input type="checkbox"/>			
Προσανατολισμός ως προς το χώρο	Γνωρίζει το γεωγραφικό χώρο στον οποίο βρίσκεται, δηλαδή το νοσοκομείο, την κλινική, το δωμάτιο ή το τμήμα. <input type="checkbox"/>	Εμφανίζει κάποια έκπτωση στον προσανατολισμό στο χώρο αλλά βρίσκει το δρόμο του/της μέσα στο τμήμα ή το σπίτι του/της. <input type="checkbox"/>	Αποπροσανατολισμένος/η, δηλαδή εμφανίζει δυσκολία να βρει το δρόμο μέσα στο δικό του/της τμήμα ή σπίτι. <input type="checkbox"/>	Πλήρης αποπροσανατολισμός ως προς το χώρο. <input type="checkbox"/>			
Πρόσφατη μνήμη	Καμία διαταραχή της πρόσφατης μνήμης. Γνωρίζει τι συνέβη κατά τις τελευταίες ημέρες. <input type="checkbox"/>	Υπάρχει διαταραχή της πρόσφατης μνήμης, αλλά αυτό γίνεται φανερό μόνο μετά από εξαντλητική συζήτηση. <input type="checkbox"/>	Σημαντική διαταραχή της πρόσφατης μνήμης, τόσο που είναι εμφανής με μια απλή συζήτηση. <input type="checkbox"/>	Η πρόσφατη μνήμη έχει τελείως χαθεί. Δεν μπορεί να θυμηθεί τίποτα από την μια στιγμή στην άλλη. <input type="checkbox"/>			

Παλαιά μνήμη	Καμία διαταραχή της παλαιάς μνήμης. Η εξαντλητική συζήτηση αποκαλύπτει ότι θυμάται τα ονόματα των προσώπων που υπήρξαν σημαντικά στη ζωή του/της καθώς και σημαντικά πολιτικά και/ή άλλα γεγονότα από παλαιότερες περιόδους της ζωής του/της.	Υπάρχει δυσκολία στο να θυμηθεί πρόσωπα που ήταν σημαντικά για εκείνον/η καθώς και σημαντικά πολιτικά και/ή άλλα γεγονότα από παλαιότερες περιόδους της ζωής του/της.	Σημαντική διαταραχή της παλαιάς μνήμης, τόσο που είναι εμφανής με μια απλή συζήτηση, π.χ.: δεν μπορεί να θυμηθεί τα ονόματα των μελών της οικογένειάς του, ούτε να θυμηθεί πόσα είναι ή που ζουν.	Η παλαιά μνήμη έχει τελείως χαθεί.
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Εγρήγορη	Πλήρης εγρήγορη.	Περιστασιακά εμφανίζει ελαφρά υπνηλία.	Εμφανίζει σημεία υπνηλίας αλλά μπορεί να διατηρηθεί ξύπνιος/α με μικρή ενθάρρυνση.	Υπνηλικός/ή, δηλαδή κοιμάται. Μπορεί να αφυπνισθεί αλλά σύντομα ξαναπέφτει σε ύπνο.
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Συγκέντρωση	Καμία δυσκολία συγκέντρωσης. Καμία δυσκολία να μαζέψει τις σκέψεις του/της κατά τη διάρκεια της συνέντευξης, ή να παρακολουθήσει τηλεόραση και/ή να διαβάσει ένα κείμενο.	Περιστασιακά φαίνεται να χάνει τη συγκέντρωσή του/της, δηλαδή ξεφεύγει από το θέμα και εμφανίζει κάποια δυσκολία να διαβάσει ή να παρακολουθήσει ένα πρόγραμμα τηλεόρασης.	Εκσεσημασμένη διαταραχή της συγκέντρωσης. Ο ασθενής εμφανίζει δυσκολία να διατηρήσει την επαφή του με το θέμα, να συλλάβει την υπόθεση τηλεοπτ. προγραμμάτων, να κατανοήσει άρθρα εφημερίδων.	Η δυνατότητα για συγκέντρωση είναι τόσο σοβαρά διαταραγμένη ώστε κάθε συζήτηση με νόημα, είναι αδύνατη.
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Δυνατότητα να αυξήσει το ρυθμό του/της	Μπορεί να βιαστεί όταν παραστεί ανάγκη.	Καταφέρνει να κάνει αυτό που απαιτείται από αυτόν/ήν ακόμα και όταν υπάρχει πίεση χρόνου, αλλά τότε η απόδοσή του είναι σημαντικά μειωμένη.	Όταν πιέζεται χρονικά, η απόδοση είναι τόσο μειωμένη ώστε δεν μπορεί να τα καταφέρει ούτε με απλούς στόχους και σαν συνέπεια, εκνευρίζεται και/ή μπερδεύεται.	Οι αντιδράσεις είναι τόσο μειωμένες ώστε δεν μπορεί να αντιδράσει καθόλου όταν πιέζεται χρονικά.
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Αφηρημάδα	Μαζεύει το μυαλό του/της φυσιολογικά.	Περιστασιακά, εμφανίζεται αφηρημένος/η.	Μέτριου βαθμού αλλά συνεχής αφηρημάδα.	Συνεχώς πολύ αφηρημένος/η. Αδύνατο να διατηρήσει μια δραστηριότητα με συγκεκριμένο σκοπό.
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Σχοινοτένεια λόγου	Εκφράζεται με φυσιολογικό τρόπο. Δεν είναι φλύαρος/η και μπορεί να μένει στο θέμα.	Περιστασιακά φλύαρος/η, χρησιμοποιεί υπερλεπτομερειακές περιγραφές αλλά δεν έχει δυσκολία να μένει εντός θέματος.	Είναι συνεχώς φλύαρος/η και επεκτείνεται σε ατελείωτες λεπτομέρειες. Εμφανίζει δυσκολία μα έρθει στο θέμα και συχνά ξεφεύγει και το χάνει.	Δεν μπορεί να εκφράσει αυτό που θέλει και χάνεται τελείως σε φλύαρες λεπτομέρειες.
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Διάσπαση της προσοχής	Μπορεί να διατηρήσει την προσοχή του/της. Δεν διασπάζεται από άσχετα ερεθίσματα.	Η προσοχή του/της, περιστασιακά διασπάζεται από άσχετα ερεθίσματα.	Η προσοχή διασπάζεται σε σημαντικό βαθμό και συνεχώς από άσχετα ερεθίσματα.	Τόσο σημαντική διάσπαση από άσχετα ερεθίσματα ώστε οι δραστηριότητες με σημασία (π.χ.: εύκολοι στόχοι ή συνηθισμένη συζήτηση) είναι αδύνατες.
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Διαταραχές του λόγου	Δεν υπάρχουν διαταραχές του λόγου, μιλάει χωρίς σφάλματα και με ευφράδεια και κατανοεί τι του/της λένε οι άλλοι.	Περιστασιακές διαταραχές του λόγου. Π.χ.: Με τη μορφή περιορισμένου λεξιλογίου και βραδείας, εκρηκτικής και όχι πλήρως κατανοητής ομιλίας ή ομιλίας που ρέει αλλά δύσκολα κατανοητή, ή με τη μορφή σύγχυσης των ήχων/λέξεων ή μειωμένης δυνατότητας να κατανοήσει το λόγο των άλλων	Συχνή διαταραχή της γλώσσας κατά την συνηθισμένη συζήτηση. Π.χ.: Πολύ περιορισμένο λεξιλόγιο και πολύ αργή αλλά κατανοητή ομιλία, ή κατ'επανάληψη σύγχυση όσον αφορά τους ήχους/λέξεις, λόγος με ροή αλλά χωρίς νόημα, ή σημαντικά μειωμένη δυνατότητα να κατανοήσει το λόγο των άλλων.	Δεν μπορεί να κάνει τον εαυτό του/της κατανοητό λεκτικά. Έχει συνεχή μεγάλη δυσκολία στο να κατανοήσει το λόγο των άλλων.
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Συναισθηματική έκπτωση

	0	1	2	3	4	5	6	
Συναισθηματικές λειτουργίες	Καμία διαταραχή των συναισθηματικών λειτουργιών. Μπορεί να αντιδράσει με θλίψη, χαρά, μίσος, φόβο, θυμό, σε διάφορες περιστάσεις.	Περιστασιακή διαταραχή με σημεία θλίψης, χαράς, κ.τ.λ., αλλά οι λεπτές αποχρώσεις που προηγούμενως χαρακτηρίζαν το άτομο, έχουν χαθεί.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Συναισθηματική αστάθεια	Μπορεί να ελέγξει τις συναισθηματικές του/της αντιδράσεις.	Κλαίει ή γελά κατά ένα υπερβολικό και χωρίς αναστολές τρόπο ε ισχυρά συναισθηματικά ερεθίσματα.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Κίνητρα για κινητοποίηση	Ύπαρξη φυσιολογικών κινήτρων για δραστηριότητες.	Απαιτεί σημαντική ενθάρρυνση για να ξεκινήσει μια δραστηριότητα και συνήθως δείχνει μόνο ένα παθητικό ενδιαφέρον γι' αυτήν.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Έκπτωση στις Δραστηριότητες της Καθημερινής Ζωής

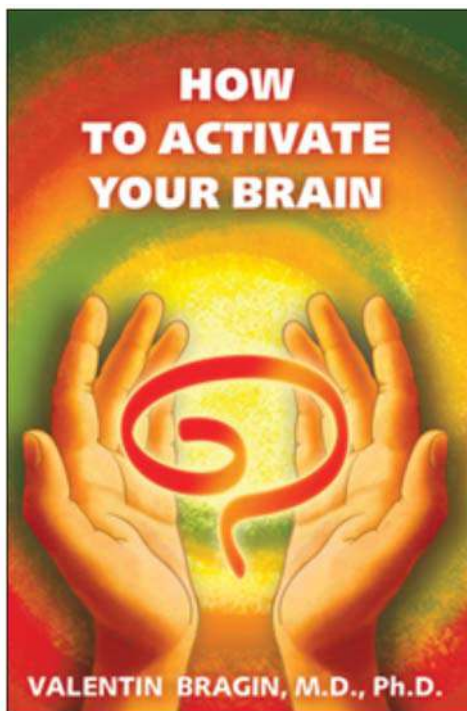
	0	1	2	3	4	5	6
Να ντύνεται και να βγάζει τα ρούχα του/της	Βάζει και βγάζει τα ρούχα του/της χωρίς βοήθεια.	Χρειάζεται βοήθεια με τα κουμπιά, το φερμουάρ, κ.τ.λ.		Χρειάζεται βοήθεια από ένα φροντιστή για να βγάλει τα ρούχα του/της αλλά παίρνει ενεργά μέρος.			Είναι πλήρως εξαρτημένος/η από ένα φροντιστή για να βάλει και να βγάλει τα ρούχα του/της.
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Γεύματα	Τρώει χωρίς βοήθεια.	Χρειάζεται επίβλεψη και περιστασιακά βοήθεια κατά τη διάρκεια του γεύματος.		Συνεχώς χρειάζεται επίβλεψη και βοήθεια αλλά παίρνει ενεργό μέρος.			Είναι πλήρως εξαρτημένος/η από ένα φροντιστή για να φάει.
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Σωματική δραστηριότητα	Μπορεί να βαδίσει χωρίς πρόβλημα, ενδεχομένως με τη βοήθεια μπαστουιού.	Χρειάζεται βοήθημα για να μπορεί να βαδίσει.		Χρειάζεται βοήθεια από φροντιστή για να μπορέσει να βαδίσει.			Είναι καθηλωμένος/η στην καρέκλα ή στο κρεβάτι.
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Αυθόρμητη δραστηριότητα	Φυσιολογική κινητική λειτουργικότητα και αυθόρμητη δραστηριότητα.	Μένει ακίνητος περισσότερο από το θεωρούμενο φυσιολογικό αλλά ενεργεί ή κινείται αυθόρμητα με μικρό ερέθισμα.		Κινείται αυθόρμητα μόνο όταν υπάρχει ισχυρό ερέθισμα. Π.χ.: Όταν τον/την επισκέπτονται συγγενείς.			Καθόλου αυθόρμητη δραστηριότητα. Κινείται μόνο μετά από ευθεία παράτρηση. Π.χ.: Όταν του/της λένε να πάει στην τραπεζαρία ή στο κρεβάτι κ.τ.λ. ή ως απάντηση σε βασικές ανάγκες (π.χ.: όταν χρειάζεται να πάει στην τουαλέτα).
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Προσωπική υγιεινή	Φροντίζει την προσωπική του/της υγιεινή χωρίς βοήθεια.	Χρειάζεται κάποια βοήθεια όσον αφορά το ντους ή το μπάνιο αλλά καταφέρνει παραδείγματος χάριν, να πλυθεί, να χτενιστεί και να βουρτσώσει τα δόντια του/της.		Χρειάζεται βοήθεια για όλες τις δραστηριότητες που αφορούν την προσωπική υγιεινή αλλά παίρνει ενεργό μέρος.			Χρειάζεται βοήθεια με όλες τις δραστηριότητες που αφορούν την προσωπική υγιεινή. Δεν λαμβάνει ενεργό μέρος.
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Έλεγχος των σφιγκτήρων κύστης και όρθου	Μπορεί να ελέγξει τους σφιγκτήρες κύστης και όρθου.	Περιστασιακά ατυχήματα όσον αφορά την ούρηση αλλά κατά τα άλλα, τα καταφέρνει αν του υπενθυμίζεται ή βοηθιέται κατάλληλα να πάει στην τουαλέτα ή με πάνα τη νύχτα.		Ατυχήματα όσον αφορά την ούρηση πολλές φορές την εβδομάδα και/ή περιστασιακή ακράτεια κοπράνων.			Συνεχής ακράτεια ούρων και/ή κοπράνων.
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Μερικά συμπτώματα συνηθισμένα στην άνοια

	0	1	2	3	4	5	6
Σύγχυση	Μπορεί να σκεφτεί καθαρά και έχει φυσιολογική επαφή με τα πρόσωπα του περιβάλλοντός του/της.	Φαίνεται μπερδεμένος και να αναζητά πράγματα.		Εμφανώς σε σύγχυση. Η συνέντευξη είναι δύσκολη και χρονοβόρος και οι απαντήσεις είναι συχνά ανεπαρκείς αλλά υπάρχουν μικρές περίοδοι διαύγειας.		Σε πλήρη σύγχυση. Δεν μπορεί να εγκατασταθεί επικοινωνία με νόημα.	
Ευερεθιστότητα	Δεν δείχνει σημεία ευερεθιστότητας.	Περιστασιακά δείχνει σημεία ευερεθιστότητας, ιδιαίτερα όταν του/της γίνονται αδιάκριτες ερωτήσεις.		Συχνά προκαλείται ευερεθιστότητα που ο/η ασθενής δεν μπορεί πάντα να ελέγξει, από συμπεριφορά των άλλων που δεν στοχεύει στο να είναι ερεθιστική.		Κάθε επαφή προκαλεί εκσεσημασμένη ευερεθιστότητα που ο/η ασθενής δεν μπορεί να ελέγξει.	
Άγχος	Δεν δείχνει υπερβολικό άγχος.	Περιστασιακά είναι ανήσυχος/η. Υπάρχει άγχος που δεν χρησιμεύει και αφορά διάφορα πράγματα, αλλά ο/η ασθενής ελέγχει τα συναισθήματά του.		Συνεχώς είναι υπερβολικά αγχώδης. Ανησυχεί για ασήμαντα πράγματα αλλά μπορεί να ξεχαστεί.		Είναι τόσο έντονα αγχώδης που δεν μπορεί να ακολουθήσει καμία δραστηριότητα με στόχο. Ανησυχεί για ασήμαντα πράγματα και δεν μπορεί να ξεχαστεί.	
Φόβος - Πανικός	Κανένα ψυχολογικό ή σωματικό σημείο φόβου ή πανικού.	Περιστασιακά εμφανίζει σημεία ασαφούς ψυχικής πίεσης αλλά μπορεί να ελέγξει την κατάσταση.		Συνεχώς εμφανίζει σημεία διάχυτης ψυχικής πίεσης που μπορεί να εξελιχθεί σε πανικό. Η κατάσταση αντανακλά στη στάση του σώματος με νευροφυτικά συμπτώματα. Π.χ.: εφίδρωση και αίσθημα παλμών. Ο ασθενής δεν μπορεί να ξεχαστεί.		Εμφανίζει σημεία εκσεσημασμένης διάχυτης ψυχικής πίεσης με παρατεταμένες προσβολές πανικού. Υπάρχουν αισθήματα τρόμου και/ή πολύ έντονη αγωνία θανάτου. Δεν μπορεί να ξεχαστεί.	
Καταθλιπτική διάθεση	Ουδέτερη διάθεση.	Περιστασιακά φαίνεται να είναι πεσμένος/η συναισθηματικά και να αυτοκατηγορείται, αλλά τα διαστήματα με φωτεινότερη διάθεση κυριαρχούν.		Σοβαρά καταθλιπτικός/ή και αυτό είναι φανερό στο λόγο, τις εκφράσεις του προσώπου και τη στάση του σώματος (π.χ.: αισθάνεται εγκαταλελειμμένος/η από την οικογένεια και τους φίλους του/της, παραπονείται για πόνο, εξάντληση, προβλήματα ύπνου κ.τ.λ.).		Βαθιά καταθλιπτικός/ή, τόσο που καθίσταται αδύνατο να λειτουργήσει στις περισσότερες καταστάσεις.	
Ανησυχία	Δεν εμφανίζει σημεία ανησυχίας.	Μερικά σημεία ανησυχίας. Π.χ.: Αλλάζει στάση πολλές φορές κατά την διάρκεια της συνεντεύξεως, εμφανίζει δυσκολία να κρατήσει ακίνητα τα χέρια και τα πόδια του/της και συχνά παίζει με διάφορα αντικείμενα.		Φαίνεται σημαντικά ανήσυχος/η. Π.χ.: Δεν μπορεί να μείνει ακίνητος/η και συνεχώς έχει την τάση να σηκωθεί όρθιος/α κατά τη διάρκεια της συνεντεύξεως, τρίβει τα χέρια του/της ήτσιμπα δυνατά αντικείμενα που μπορεί να φτάσει.		Περιπλανάται σχεδόν ακατάπαυστα. Δεν μπορεί να του/της επιβληθεί να μείνει ακίνητος/η ούτε για μικρό χρονικό διάστημα.	

Η ενεργοποίηση του εγκεφάλου

από τον Valentin Bragin



Η ενεργοποίηση του εγκεφάλου (“*How to activate your brain*”) είναι το πρώτο από μια σειρά βιβλίων που θα προσφέρουν πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τη βελτίωση της εγκεφαλικής λειτουργίας μέσω διασκεδαστικών, εύκολων και απλών ασκήσεων και τεχνικών, οι οποίες βασίζονται στην προσωπική έρευνα και την κλινική εμπειρία του συγγραφέα ως ψυχολόγου, στις εμπειρίες του ως ιδρυτή και διευθυντή ιατρικών θεμάτων για το κέντρο Stress Relief and Memory Training Center (SRMTC) στο Μπρούκλιν της Νέας Υόρκης, το οποίο έχουν επισκεφθεί περισσότεροι από 2.000 ασθενείς τα τελευταία 12 χρόνια, αλλά και στην αφοσίωση και τις ικανότητες του προσωπικού του κέντρου. **Η ενεργοποίηση του εγκεφάλου** υλοποιεί τον στόχο του να χρησιμεύσει ως πρακτικός οδηγός για ηλικιωμένους με σοβαρή αναπηρία, μέσω της αποστολής που αναλαμβάνει: να πληροφορήσει το κοινό για τις εκπληκτικές ικανότητες αυτοεπιδιόρθωσης του εγκεφάλου και να τους βοηθήσει να χρησιμοποιήσουν τις δυνατότητες του εγκεφάλου ώστε να αντιμετωπίσουν το στρες, να βελτιώσουν τον συντονισμό, τη μνήμη και την ικανότητα συγκέντρωσής τους, και να καταπολεμήσουν την κατάθλιψη και το άγχος. Οι τεχνικές που περιγράφονται σε αυτή την πολύτιμη και επιστημονικά τεκμηριωμένη συλλογή με θέμα την εγκεφαλική

υγεία περιλαμβάνουν ασκήσεις αναπνοής και διαλογισμού, αλλαγές της διαίτας, μουσικοθεραπεία, απλές σωματικές δραστηριότητες και πολλές άλλες, οι οποίες βελτιώνουν ή αποκαθιστούν τις καθημερινές λειτουργικές του εγκεφάλου και τις ικανότητες εστίασης, συγκέντρωσης και μνήμης. Το πρόγραμμα εκπαίδευσης που περιγράφεται στο **Η ενεργοποίηση του εγκεφάλου** μπορεί να χρησιμοποιηθεί για πολλές διαφορετικές ανάγκες, από την καταπολέμηση του στρες και των συναισθηματικών προβλημάτων μέχρι τη βελτίωση της συγκέντρωσης και της μνήμης. Το βιβλίο αυτό είναι θεμελιωμένο στην πεποίθηση του συγγραφέα – που βασίζεται στην έρευνα και την κλινική εμπειρία του – πως η βελτίωση της εγκεφαλικής λειτουργίας σήμερα είναι εφικτή και ρεαλιστική, ακόμα και για τους ηλικιωμένους που βρίσκονται κλεισμένοι στο σπίτι. Οι αισθητικές/κινητικές ασκήσεις που περιγράφονται στο βιβλίο στηρίζονται στη γνώση ότι η ανάπτυξη του νευρικού συστήματος και του εγκεφάλου, από τη γέννηση κι έπειτα, βασίζεται στη διαρκή μυσική κινητικότητα και τη διέγερση των αισθήσεων. Με την πάροδο του χρόνου οι συνδέσεις μεταξύ των νευρικών κυττάρων πολλαπλασιάζονται και τελειοποιούνται, γεγονός που επηρεάζει άμεσα την ανάπτυξη και την ωρίμαση του παιδιού και την ανάπτυξη και την εκπαίδευση της ικανότητας ομιλίας, μνήμης, προσοχής και συντονισμού. Αυτές οι ίδιες μυϊκές κινήσεις και αισθητικές λειτουργίες βρίσκονται στο επίκεντρο του προγράμματος εγκεφαλικής ενεργοποίησης για ηλικιωμένους που εμφανίζουν σημεία επιδείνωσης της εγκεφαλικής λειτουργίας με τη γήρανση.

Οι μαρτυρίες των ασθενών του κέντρου SRMTC, καθώς και πολυάριθμες επιστημονικές δημοσιεύσεις, τεκμηριώνουν τα οφέλη του προγράμματος **Η ενεργοποίηση του εγκεφάλου** για άτομα με διάφορες σωματικές και διανοητικές αναπηρίες και διάφορους βαθμούς απώλειας μνήμης: εντυπωσιακή βελτίωση στον χρόνο αντίδρασης (ταχύτητα σκέψης), στην προσοχή, στη μνήμη και στον συντονισμό. Στην αρχή της θεραπείας, όλες οι διανοητικές πράξεις απαιτούν επιπλέον προσπάθεια από διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου αλλά, με την πάροδο του χρόνου, η εκτέλεση της πράξης βελτιώνεται, ο ασθενής νιώθει μια θετική συναισθηματική εμπειρία, αποκτά αυτοπεποίθηση και αισιοδοξία και, όπως έχει φανεί σε πολλές περιπτώσεις, το άγχος και η κατάθλιψη εξαφανίζονται.

«Πιστεύω ακράδαντα ότι η βελτίωση της εγκεφαλικής λειτουργίας είναι εφικτή και ρεαλιστική, ακόμα και για τους ηλικιωμένους που βρίσκονται κλεισμένοι στο σπίτι. Η ενεργοποίηση και η βελτίωση των εγκεφαλικών λειτουργιών είναι εφικτή μέσω αισθητικών/κινητικών ασκήσεων» αναφέρει ο Valentin Bragin στο βιβλίο του, που αποτελεί την πρώτη του πρακτική προσέγγιση στο πρόγραμμα αυτό.



(Υποστηριζόμενη αυτονομία στον άνθρωπο για ανάκτηση και βελτίωση των γνωσιακών και κινητικών ικανοτήτων με χρήση της τεχνολογίας πληροφορικής)



SHARE-it

Πρόγραμμα STREP με αριθμό FP6-045088, που συγχρηματοδοτείται από το FP6 της Ε.Ε. στη Θεματική Προτεραιότητα IST (Τεχνολογίες της Κοινωνίας της Πληροφορίας), που ξεκίνησε την 1^η Ιανουαρίου του 2007 και υλοποιείται από 8 συνεταιίρους από 4 ευρωπαϊκές χώρες μέχρι το 2009.



ΤΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

Ο στόχος του προγράμματος SHARE-it είναι η ανάπτυξη ενός κλιμακούμενου προσαρμόσιμου συστήματος πρόσθετων υπομονάδων σε αισθητήρες και συσκευές υποβοήθησης ώστε να είναι δυνατή η σπονδυλωτή ενσωμάτωση σε ένα «έξυπνο» σπίτι για τη βελτίωση της αυτονομίας του ατόμου.

Το σύστημα θα σχεδιαστεί με τρόπο ώστε να πληροφορεί και να βοηθά τον χρήστη και τους φροντιστές του στην παρακολούθηση και την υποβοήθηση της κινητικότητας. Προορίζεται για να συνεισφέρει στην ανάπτυξη της επόμενης γενιάς συσκευών υποβοήθησης για ηλικιωμένους η/και αναπήρους – συμπεριλαμβανομένης και της διανοητικής αναπηρίας – ώστε να είναι όσο το δυνατόν πιο ανεξάρτητοι. Εστιάζει σε πρόσθετες υπομονάδες σχετιζόμενες με τη συμβατότητα με την υπάρχουσα τεχνολογία και τη διευκόλυνση της ενσωμάτωσης στα υπάρχοντα συστήματα. Είναι προσαρμόσιμο και εύκολο στη χρήση. Η δυνατότητα κλιμάκωσης συνίσταται στην προσθήκη και την αφαίρεση συσκευών από το σύστημα με απλό και κατανοητό τρόπο.

Το σύστημα SHARE-it ασχολείται με σημαντικά θέματα σε δίκτυα αισθητήρων, την υποβοηθούμενη κινητικότητα, τη μηχανική γνώσεων και την τεχνολογία Ambient, με σημαντική προσφορά στη θεμελιώδη μακροχρόνια έρευνα στους παρακάτω τομείς:

- Π1: Αντίληψη περιβάλλοντος μέσω αισθητήρων, λήψη / προβολή πληροφοριών, λογικές λειτουργίες υψηλού επιπέδου και συμπεριφορές εκτέλεσης στόχου σε πραγματικές συνθήκες (προτιμώμενο περιβάλλον).
- Π2: Επιβεβαίωση της προσαρμογής του λογισμικού για τα άτομα με ειδικές ανάγκες, τόσο κατά τον σχεδιασμό όσο και κατά την εκτέλεση – υπό συνθήκες λειτουργίας και κατά την αλλαγή των ισχυόντων προτύπων – για την τήρηση των απαιτήσεων ασφάλειας και των κανονισμών.
- Π3: Ενσωμάτωση κοινόχρηστης αυτονομίας: διασφάλιση της δυνατότητας σχεδιασμού μεμονωμένων στοιχείων λογισμικού και ομάδων στοιχείων με τρόπο κατάλληλο για τη λειτουργία σε ένα δεδομένο «έξυπνο» περιβάλλον και την προσαρμογή σε τυχόν μεταβολές στις ανάγκες του χρήστη ή στο περιβάλλον.

Οι στόχοι του προγράμματος SHARE-it είναι:

- Σ1: Η διερεύνηση των οφελών από την εγκατεστημένη ευφυΐα για την κατασκευή στοιχείων (πρόσθετων υπομονάδων) που θα βελτιώσουν την αυτονομία της ομάδας χρηστών στην καθημερινή ζωή τους και το προτιμώμενο περιβάλλον τους.
- Σ2: Η διερεύνηση και η εφαρμογή πρωτοποριακών μορφών κοινόχρηστης αυτονομίας.
- Σ3: Η κατασκευή κατάλληλων πρόσθετων υπομονάδων σε τυποποιημένα συστήματα για ολοκληρωμένες δυνατότητες ανίχνευσης, υπολογισμού και υποβοήθησης.
- Σ4: Η κατασκευή προσαρμόσιμων διασυνδέσεων για την ομάδα-στόχο.
- Σ5: Η αποτελεσματική κάλυψη των διάφορων υπηρεσιών υποβοήθησης και φροντίδας που παρέχονται από άλλους ανθρώπους.

Οι εργασίες του προγράμματος στο σύνολό τους στοχεύουν στον συνδυασμό των προσπαθειών από διάφορους τομείς και στη συντονισμένη προσπάθεια για την ανάπτυξη ενός ορθού μοντέλου για τη μελλοντική ανάπτυξη κρίσιμων συστημάτων για άτομα που πάσχουν από αναπηρίες, με χρήση αυτοματοποιημένων στοιχείων: η δημιουργία σημαντικών σημείων αναφοράς επί τόπου, με στόχο την προώθηση του διαλόγου και την ανάπτυξη μελλοντικών ερευνητικών κατευθύνσεων.

Συντονιστής προγράμματος: Universitat Politecnica de Catalunya, καθ. Ulises Cortés



ANA ASLAN
INTERNATIONAL
ACADEMY OF ANTI-AGING



ANA ASLAN
INTERNATIONAL
FOUNDATION

ΣΥΝΕΙΣΦΟΡΑ ΩΣ ΙΑΤΡΙΚΟΣ ΣΥΝΕΡΓΑΤΗΣ ΚΑΤΑ ΤΟ 1^ο ΕΤΟΣ - 2007

- Διάδοση γνώσεων και τεχνογνωσίας σε θέματα εξελιγμένων «έξυπνων» συσκευών υποβοήθησης
- Διατάξεις του Διεθνούς Σχεδίου Γήρανσης και άλλων εγγράφων της UNO και του ΠΟΥ
- Προβλήματα σχετικά με τη συμμόρφωση των εξασθενημένων ηλικιωμένων και των ατόμων με διανοητική έκπτωση στη χρήση τέτοιων συσκευών
- Παρουσίαση κλιμάκων κατάλληλων για την αξιολόγηση του πληθυσμού-στόχου (συνάντηση εργασίας SHARE-it "Aging of the population, chronic conditions, disability and their assessment" στη Ρώμη)
- Έννοιες σχετικές με την ψυχοσωματική λειτουργία των ασθενών με γνωσιακή έκπτωση (π.χ. μέτρια/σοβαρή έως σοβαρή νόσο Alzheimer και άλλες σχετικές άνοιες)
- Πληροφορίες για τις φυσιοπαθολογικές μεταβολές λόγω της γνωσιακής έκπτωσης στο έντυπο "Definition of the user and activity, tasks and ADLs"
- Προγραμματισμός για τη δημιουργία ενός συνόλου σύγχρονων κλιμάκων αξιολόγησης και εκτίμησης για τον σχεδιασμό "Protocols of user assessment": Κλινική/Σωματική εξέταση, GSE, MMSE, MNA, Tinetti Static & Tinetti Dynamic, Yesavage Geriatric Depression Scale, GBS, IADL, SIB για ασθενείς με άνοια <10 στην κλίμακα MMSE, RUD κ.λπ.
- Διάδοση των υλικών προώθησης του SHARE-it στη Ρουμανία και στην ιστοσελίδα ANA ASLAN INTERNATIONAL (www.brainaging.ro/pdf/RD1.pdf)
- Μετάφραση στα Ρουμανικά του εντύπου πληροφοριών και του δελτίου τύπου του SHARE-it και δημοσίευσή τους στο περιοδικό Brain Aging International Journal (αρχισυντάκτρια: LUIZA SPIRU, MD, PhD), τόμος 1, 12.11.2007
- Παρουσίαση του SHARE-it, συμπεριλαμβανομένης και της συνεισφοράς της ακαδημίας ANA ASLAN International Academy of Anti-Aging στο ρουμανικό έργο έγείας.

Πρώτηση του προγράμματος SHARE-it στο πλαίσιο της διεθνούς συνάντησης εργασίας πάνω στην απώλεια μνήμης, Βουκουρέστι, Infoturism, 22 Σεπτεμβρίου 2007 <http://www.brainaging.ro/Training.htm> και Βουκουρέστι, Parliament Palace, 5 Μαΐου 2007 και σε συνεντεύξεις τύπου στην τηλεόραση, Rompress Agency και εφημερίδες: Jurnalul National, Bussiness standard, Gandul, Ziua, Cotidianul, Newsin, στο: Carol Infoturism, 22 Σεπτεμβρίου 2007 και στο Βουκουρέστι, Parliament Palace, 5 Μαΐου 2007.

Συντονίστρια ρουμανικής ομάδας: Luiza Spiru MD, PhD

Κοινοπραξία SHARE-it 8 συνέταιροι από 4 χώρες



Universitat Politècnica de
Catalunya, Spain



Universidad
de Málaga, Spain

Deutsches Forschungszentrum
für Künstliche Intelligenz
GmbH, Germany



Telefónica Investigación
+ Desarrollo, Spain



Fondazione
Santa Lucia,
Italy

ANA ASLAN International
Academy of Anti-Aging,
Romania



University of Bremen, Germany

Azienda Unita Sanitaria
Locale Roma B, Italy





Οι συννοσηρές παθήσεις ως φλέγον θέμα σε προανοιακές παθήσεις. Μια ρουμανική νευροεπιδημιολογική μελέτη.

Pieter Jelle Visser¹, Ileana Turcu², Florina Cristescu², Ioana Ioancio², Costin Nuta², PhD,
Luiza Spuru²

¹ Univ Hospital of Maastricht, Dept of Neuropsychiatry and Old Age Psychiatry,
Maastricht, Ολλανδία

² Ana Aslan International Academy of Anti-Aging, Bucharest, Ρουμανία

Καθώς αυξάνεται η μέση ηλικία του πληθυσμού, η νόσος Alzheimer και η κατάθλιψη αποτελούν διαρκώς μεγαλύτερα προβλήματα για τους ιατρούς της πρωτοβάθμιας περίθαλψης. Οι συννοσηρές παθήσεις της νόσου Alzheimer αποτελούν ένα περίπλοκο πρόβλημα από πλευράς διάγνωσης και διαχείρισης. Τα αίτια θανάτου των ασθενών με Alzheimer ποικίλουν, ανάλογα με τον βαθμό γνωσιακής έκπτωσης του ασθενούς κατά τη στιγμή του θανάτου. Σε μια μελέτη ασθενών με ήπια έως μέτρια γνωσιακή έκπτωση, τα αίτια θανάτου (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, εγκεφαλική αιμορραγία, νεοπλασίες ή καρδιαγγειακή νόσος) διέφεραν από τα αίτια θανάτου των ασθενών σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου, όπου το πιο κοινό αίτιο ήταν η βρογχοπνευμονία. Οι συννοσηρές παθήσεις πολύ συχνά διαγιγνώσκονται λανθασμένα ή και καθόλου, κυρίως λόγω της αδυναμίας του ασθενούς να επικοινωνήσει.

Η μελέτη συμπεριέλαβε 60 άτομα με ΗΓΕ (ήπια γνωσιακή έκπτωση) (75% με ηλικία 60-75 ετών, 77% γυναίκες και 23% άνδρες, 37% με πτυχίο τριτοβάθμιας εκπαίδευσης και 90% από αστικές περιοχές) στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Elias του Βουκουρεστίου – πρόκειται για την πρώτη ρουμανική μελέτη του είδους της που βασιζόταν σε διεθνώς αποδεκτά διαγνωστικά κριτήρια και μεθόδους παρακολούθησης. Επιχείρησε να μελετήσει θέματα που σχετίζονται με την εξέλιξη από ΗΓΕ σε νόσο Alzheimer: κλινικά κριτήρια, παράγοντες κινδύνου, επιπολασμός συννοσηρών παθήσεων, επικύρωση του διεθνούς προτύπου κατανομής των παραγόντων κινδύνου στους ασθενείς με ΗΓΕ, και οι κύριοι στόχοι της ήταν: **η ανάπτυξη κλινικών κριτηρίων για τη νόσο Alzheimer στα στάδια προ της άνοιας, η αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου και του επιπολασμού των συννοσηρών παθήσεων στους ασθενείς με ΗΓΕ, η επιβεβαίωση του διεθνούς προτύπου κατανομής των παραγόντων κινδύνου στους ασθενείς με ΗΓΕ.**

Η μελέτη αυτή αποτελεί τη ρουμανική συμβολή στη μελέτη Development of Screening Guidelines and Clinical Criteria for Predementia Alzheimer's Disease - DESCRIPA, που διεξάγεται από το European Alzheimer Disease Consortium – EADC.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ένα ποσοστό μετάπτωσης από ΗΓΕ σε Alzheimer που φθάνει το 23,3% κατά την πρώτη ετήσια επίσκεψη παρακολούθησης. Στα επόμενα δύο χρόνια, άλλο ένα ποσοστό 6,6% των ασθενών εκδήλωσε νόσο Alzheimer. Η υπέρταση, η στηθάγχη και η δυσλιπιδαιμία ήταν οι πιο κοινές συννοσηρές παθήσεις, ενώ ακολουθούσε ο διαβήτης τύπου II, η γεροντική οστεοπόρωση, το παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, ο υποθυρεοειδισμός και η στένωση καρωτίδας. Οι αγγειακοί παράγοντες υπέρταση και δυσλιπιδαιμία εμφανίζουν πρότυπο παρόμοιο με των ασθενών με Alzheimer, γεγονός που πιθανώς να υποδεικνύει τη σοβαρότητα αυτών των κύριων παραγόντων κινδύνου στην εκδήλωση νόσου Alzheimer σε ασθενείς με ΗΓΕ στη ρουμανική μελέτη. Διαπιστώθηκε ότι η κατανομή των συννοσηρών παθήσεων εξαρτάται από το φύλο. Στην αρχή της μελέτης, όλες οι παθήσεις ήταν πιο κοινές στις γυναίκες (εκτός του παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου). Κατά τα 3 χρόνια παρακολούθησης, ο αριθμός των γυναικών που εμφάνιζε υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, στηθάγχη, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο και διαβήτη τύπου II μειώθηκε σημαντικά, ενώ ο αριθμός των ατόμων που εμφάνιζε οστεοπόρωση και υποθυρεοειδισμό αυξήθηκε. Η απουσία σημαντικών μεταβολών στην κατανομή των συννοσηρών παθήσεων στους άνδρες, καθώς και η μικρή αριθμητική αύξηση των ανδρών που εμφανίζουν υπέρταση και παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο πρέπει να διευκρινιστούν περαιτέρω. Διαπιστώθηκε ότι η επίπτωση των διαταραχών καταθλιπτικής διάθεσης εξαρτάται και από το φύλο. Ήταν σημαντικά υψηλότερη στις γυναίκες (13%) απ' ό,τι στους άνδρες (3%) στην αρχή της μελέτης, με την πρώτη τιμή να αυξάνεται από 13% σε 20% κατά την επίσκεψη παρακολούθησης και τη δεύτερη να μην μεταβάλλεται. Όπως συμβαίνει συχνά στην προκλινική νόσο Alzheimer, η κατάθλιψη πρέπει να διακρίνεται από την κατάσταση των ασθενών με γνωσιακή έκπτωση σχετιζόμενη με κατάθλιψη. Ο συνολικός αριθμός ασθενών που έπασχε από κατάθλιψη στη ρουμανική μελέτη (23%) δείχνει ότι οι ασθενείς με την πάθηση αυτή ίσως δεν θα πρέπει να αποκλείονται από τις ομάδες ασθενών που επιλέγονται για μελέτες προκλινικής νόσου Alzheimer.

To Brain Aging International Journal ξεκινά τη στήλη «Με μια ματιά», που είναι αφιερωμένη στην παρουσίαση των πιο πρόσφατων ειδήσεων στον τομέα της φυσιολογικής και της παθολογικής εγκεφαλικής γήρανσης

Διεθνές Συνέδριο για τη Νόσο Alzheimer – ICAD 2008

Κυριότερα ερευνητικά ευρήματα

Οι γεροντικές πλάκες και τα συμπλέγματα ινιδίων στη νόσο Alzheimer οφείλονται στον ίδιο πρωτεϊνικό μηχανισμό; Ποιοι παράγοντες κινδύνου επιτρέπουν να προβλεφθεί καλύτερα η εκδήλωση άνοιας; Πώς επηρεάζεται η ποιότητα ζωής των ασθενών με νόσο Alzheimer από το επικοινωνιακό ύψος των φροντιστών; Το Διεθνές Συνέδριο για τη νόσο Alzheimer (ICAD), που πραγματοποιήθηκε στις 26-31 Ιουλίου στο Σικάγο, επιχείρησε να απαντήσει σε αυτά και άλλα ερωτήματα σε διάφορους τομείς, από τις φαρμακευτικές δοκιμές μέχρι τη γενετική, τη νευρολογική απεικόνιση, τη διάγνωση και τα κοινωνικά και συμπεριφορικά ζητήματα στη νόσο Alzheimer και άλλες μορφές άνοιας. Το ICAD, που αποτελεί παραδοσιακά τη μεγαλύτερη συγκέντρωση ερευνητών στον κλάδο της νόσου Alzheimer και της άνοιας, πέτυχε το 2008 τον μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων, αφού προσήλθαν πάνω από 5.400 σύνεδροι σε περισσότερες από 2000 παρουσιάσεις στην ολομέλεια, σε συμπόσια, ομιλίες και ανακοινώσεις. Το συνέδριο προσέκλυσε την προσοχή των μέσων ενημέρωσης, τόσο στις Η.Π.Α. όσο και σε άλλες χώρες, με κάλυψη από τα δίκτυα ABC, BBC, CBS, CNN, NBC, Associated Press, Reuters και από τις εφημερίδες Wall Street Journal και USA Today. Κατά την έναρξη του συνεδρίου, ο πρόεδρος και διευθύνων σύμβουλος της ένωσης Alzheimer's Association Harry Johns ευχαρίστησε τους παρευρισκόμενους για τις προσπάθειες που καταβάλουν καθημερινά προκειμένου να διαφωτίσουν τα μυστικά της άνοιας, και ανέφερε μερικούς από τους στρατηγικούς στόχους της ένωσης, όπως «η μετατροπή της νόσου Alzheimer από ασθένεια σε παγκόσμιο ζήτημα», η αύξηση της οικονομικής υποστήριξης για τους ερευνητές και η υποστήριξη των προσπαθειών πληροφόρησης του κοινού για την επιδημία της νόσου. Η νόσος Alzheimer και άλλες μορφές άνοιας στοιχίζουν στις Ηνωμένες Πολιτείες περισσότερα από 148 δισ. δολάρια ετησίως για τις υπηρεσίες Medicaid και Medicare και ως έμμεσο κόστος στις επιχειρήσεις που απασχολούν φροντιστές ασθενών. Σύμφωνα με μία μελέτη, η φροντίδα των 29,3 εκατομμυρίων ατόμων που υπολογίζεται ότι πάσχουν από νόσο Alzheimer παγκοσμίως κόστισε 315 δισ. δολάρια το 2005. Προκειμένου να επιταχυνθεί η έρευνα και ο ρυθμός διάδοσης των ερευνητικών ανακαλύψεων, ο κ. Johns ανακοίνωσε ότι το συνέδριο ICAD θα διεξάγεται πλέον κάθε χρόνο, αντί για κάθε δύο χρόνια όπως συνέβαινε μέχρι τώρα. Η συνάντηση του 2009 θα πραγματοποιηθεί στις 11-16 Ιουλίου στη Βιέννη.

Νοσογόνοι μηχανισμοί και θεραπευτικές προσεγγίσεις

Το έντονο ενδιαφέρον των ερευνητών και των κλινικών ιατρών για την ανάπτυξη φαρμάκων που θα επιβραδύνουν ή θα αναχαιτίσουν την επιδείνωση της νόσου Alzheimer ήταν ιδιαίτερα εμφανές κατά τη δεύτερη ημέρα του συνεδρίου, οπότε και πραγματοποιήθηκε σε γεμάτη αίθουσα ένα συμπόσιο πάνω στα φάρμακα που τροποποιούν την πορεία της νόσου. Στο συμπόσιο μίλησαν έξι ομιλητές που εξέφρασαν την καθολική εστίαση πάνω στην τροποποίηση της πορείας της νόσου. Μίλησαν οι Bruno Vellas, M.D., Ph.D. του νοσοκομείου Purpan-Casselardit στην Τουλούζ (Συστάσεις και εκβάσεις των τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων), Eric Siemers, M.D. της Ely Lilly and Company, Indianapolis, IN (Τροποποίηση της πορείας της νόσου: θα την αναγνωρίσουμε εάν τη δούμε;), Yasuo Ihara, M.D., Πανεπιστήμιο του Τόκιο (Γιατί να αναπτυχθεί εμβόλιο κατά του β-αμυλοειδούς;), Colin Masters, M.D., Ph.D. του Mental Health Research Institute, Πανεπιστήμιο της Μελβούρνης (Εύλογες θεραπευτικές στρατηγικές για την τροποποίηση της πορείας της νόσου Alzheimer: ολιγομερή β-αμυλοειδούς ως επιβεβαιωμένοι στόχοι), Roger Nitsch, M.D. του Πανεπιστημίου της Ζυρίχης (Ανοσοθεραπεία με β-αμυλοειδή στη νόσο Alzheimer), και Bengt Winblad, M.D., Ph.D. του Karolinska Institutet, Στοκχόλμη (Ασφάλεια, ανεκτικότητα και ανοσογόνος δράση του ανοσοθεραπευτικού εμβολίου CAD106 κατά του β-αμυλοειδούς, στην πρώτη μελέτη του εμβολίου στον άνθρωπο, σε ασθενείς με νόσο Alzheimer). Το συνέδριο ICAD 2008 προσέφερε στους παρευρισκόμενους πληροφορίες για τη μεγάλη ποικιλία φαρμάκων που βρίσκονται υπό κλινική αξιολόγηση και τα οποία αντιπροσωπεύουν μια σειρά προσεγγίσεων στην τροποποίηση των βιολογικών διεργασιών που σχετίζονται με τη νόσο Alzheimer. «Το κεντρικό μήνυμα του συνεδρίου είναι η αποτελεσματικότητα των διαύλων επικοινωνίας», δήλωσε ο ομιλητής Sam Gandy, M.D., Ph.D. της Ιατρικής Σχολής Mount Sinai στη Νέα Υόρκη. «Η έρευνα προχωρά σε όλα τα μέτωπα και προς αναπάντεχες κατευθύνσεις».

- Μια μελέτη προέκτασης ανοικτής θεραπείας, διάρκειας έξι μηνών, με το φάρμακο Donepezil απέδωσε αποτελέσματα αντίστοιχα με τα αποτελέσματα της 12μηνιαίας κλινικής δοκιμής που προηγήθηκε. Οι ασθενείς με ήπια έως μέτρια νόσο

Alzheimer οι οποίοι είχαν λάβει προηγουμένως το φάρμακο επί 12 μήνες εμφάνισαν διατήρηση της λειτουργικής ικανότητας κοντά στο αρχικό επίπεδο ως προς τα βασικά σημεία και συμπτώματα της νόσου. Οι ασθενείς που είχαν λάβει αρχικά εικονικό φάρμακο και κατόπιν έλαβαν Donepezil κατά τη μελέτη προέκτασης εμφάνισαν σταθεροποίηση σε όλες τις βασικές παραμέτρους που εξετάστηκαν. Το Donepezil, που αναπτύχθηκε αρχικά στη Ρωσία ως αντισταμινικό, βελτιώνει τη λειτουργία των μιτοχondρίων, των βασικών πηγών παραγωγής ενέργειας στα κύτταρα. Έχει ξεκινήσει η στρατολόγηση ασθενών για μια μελέτη φάσης III.

- Η θεραπεία με ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg) για διάστημα εννέα μηνών οδήγησε σε στατιστικώς σημαντική βελτίωση στις γνωσιακές και στις γενικές κλινικές παραμέτρους σε μια μελέτη φάσης II για άτομα με ήπια έως μέτρια νόσο Alzheimer. Η IVIg, που διατίθεται στην αγορά εδώ και περισσότερα από 25 χρόνια για την αντιμετώπιση των αυτοάνοσων ασθενειών, περιέχει αντισώματα που δεσμεύουν τα συσσωματώματα β-αμυλοειδούς τα οποία πιστεύεται ότι παίζουν κεντρικό ρόλο στη νόσο Alzheimer. Αυτή τη στιγμή βρίσκεται υπό εξέλιξη μια κλινική δοκιμή φάσης III.

- Μια δοκιμή φάσης II και διάρκειας 24 εβδομάδες με το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο (MTC), που ακολουθήθηκε από μια δοκιμή προέκτασης διάρκειας 60 εβδομάδων, βρήκε ότι στις 24 εβδομάδες το MTC προκαλεί σημαντική βελτίωση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η ένωση αυτή σταθεροποίησε την κατάσταση της νόσου για διάστημα 50 εβδομάδων, τόσο στην ήπια όσο και στη μέτρια νόσο. Το MTC, που ανακαλύφθηκε κατά τη δεκαετία του 1930, αναστέλλει τη συσσωμάτωση της πρωτεΐνης Ταυ που σχηματίζει τα νευροϊνιδιακά συμπλέγματα στη νόσο Alzheimer. Παλαιότερα η ένωση είχε χρησιμοποιηθεί και ως αντιβιοτικό, μεταξύ άλλων. Έχει προγραμματιστεί μια δοκιμή φάσης III. Ο Paul Aisen, M.D. του Πανεπιστημίου της Καλιφόρνια στο Σαν Ντιέγκο συζήτησε τις σημαντικές δυσκολίες που αντιμετωπίζουν όσοι διεξάγουν κλινικές δοκιμές. Προκειμένου να αποδειχθεί ότι ένα φάρμακο σταματά ή επιβραδύνει την πορεία της νόσου Alzheimer, η ομάδα του εικονικού φαρμάκου πρέπει να παρουσιάζει πολύ χειρότερη εικόνα. Αυτό σημαίνει ότι η δοκιμή πρέπει να διαρκέσει πολύ περισσότερο: τουλάχιστον 18 μήνες, το διάστημα που απαιτείται ώστε να παρατηρηθεί επιδείνωση στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι κλινικές δοκιμές φάσης III, που συχνά κοστίζουν 200 ή 300 εκατομμύρια δολάρια, διατρέχουν μεγάλο κίνδυνο να αποτύχουν επειδή περιλαμβάνουν μεγαλύτερα δείγματα και διαρκούν περισσότερο απ' ό,τι οι μικρότερες και συντομότερες δοκιμές φάσης II. Μερικές μέθοδοι που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στις δοκιμές φάσης II προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος αποτυχίας της φάσης III είναι η αναζήτηση «ενδείξεων κλινικής αποτελεσματικότητας» και η απόδειξη του μηχανισμού δράσης του φαρμάκου με χρήση βιολογικών δεικτών. Οι φυσικές μεταβολές στον εγκέφαλο των ασθενών με νόσο Alzheimer ξεκινούν πολλά χρόνια πριν από την εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων όπως η απώλεια μνήμης. Τα φάρμακα που τροποποιούν την πορεία της νόσου θα είναι πιο αποτελεσματικά προτού ο ασθενής εκδηλώσει κλινικά συμπτώματα. Ένα σημαντικό καθήκον της ερευνητικής κοινότητας είναι να αποδείξει ότι οι μεταβολές στους υποψήφιους βιολογικούς δεί-

κτες της νόσου – όπως τα επίπεδα β-αμυλοειδούς στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και τα πρότυπα απώλεια εγκεφαλικού ιστού στις εξετάσεις απεικόνισης όπως η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) – συνεπάγονται βελτίωση της γνωσιακής ικανότητας σε κλινικές συνθήκες. Κάτι τέτοιο θα μπορούσε να ωθήσει τις αρμόδιες αρχές να επιτρέψουν τη χρήση βιολογικών δεικτών ως «υποκατάστατων» της νόσου Alzheimer για σκοπούς κλινικών δοκιμών. Αυτό σημαίνει ότι οι ερευνητές θα μπορούσαν να ορίσουν κάποιες μεταβολές σε βιολογικούς δείκτες ως απόδειξη για την επιτυχία μιας κλινικής δοκιμής. «Αυτή τη στιγμή υπάρχει μια τάση να εντοπίζεται η νόσος σε όσο το δυνατόν πιο αρχικά στάδια, αλλά για να γίνει αυτό απαιτούνται προσυμπτωματικοί βιολογικοί δείκτες», ανέφερε ο ομιλητής Ronald Petersen, M.D. της Mayo Clinic, Rochester, Minnesota. «Έχει επικρατήσει πλέον η άποψη ότι απαιτείται ταχεία ανίχνευση για ταχεία παρέμβαση».

Βιολογικοί δείκτες

Οι βιολογικοί δείκτες αποτελούν έναν τομέα μεγάλου ενδιαφέροντος για τους ερευνητές. Ο εντοπισμός βιολογικών δεικτών θα μπορούσε να οδηγήσει στην ανάπτυξη απλών εξετάσεων, π.χ. εξετάσεων αίματος, που μπορούν να χρησιμοποιηθούν εύκολα στην κλινική και γίνονται ευκολότερα δεκτές από το κοινό, σε σύγκριση με τις πιο πολύπλοκες εξετάσεις. Η νευρολογική απεικόνιση, η οποία εντοπίζει μεταβολές στη δομή του εγκεφάλου με μέγεθος μόλις ενός χιλιοστόμετρου, μπορεί να υποδείξει τόσο την έκταση της απώλειας εγκεφαλικού ιστού οποιαδήποτε στιγμή όσο και τον ρυθμό απώλειας εγκεφαλικού όγκου έναντι του χρόνου. Κάποιοι ερευνητές θεωρούν ότι ο ρυθμός απώλειας εγκεφαλικού ιστού πιθανόν να είναι πιο σημαντικός από τον εγκεφαλικό όγκο για την ταχεία ανίχνευση της νόσου Alzheimer και άλλων μορφών άνοιας.

- Ερευνητές αναφέρουν ότι τα επίπεδα της πρωτεΐνης CD-69, η οποία συμμετέχει στην ανάπτυξη και την παραγωγή των λευκών αιμοσφαιρίων, επιτρέπουν να διακριθούν, με ορθότητα άνω του 80%, τα άτομα με νόσο Alzheimer από τα άτομα με φυσιολογική γνωσιακή ικανότητα, και με ορθότητα άνω του 90% τα άτομα με νόσο Alzheimer από τα άτομα με άνοια τύπου Parkinson's. Τα υγιή εγκεφαλικά κύτταρα δεν εκτελούν διαίρεση και πολλαπλασιασμό (δεν ακολουθούν τον κυτταρικό κύκλο) όπως συμβαίνει με τα άλλα κύτταρα του οργανισμού. Στη νόσο Alzheimer, όμως, κάποια εγκεφαλικά κύτταρα προετοιμάζονται να εισέλθουν στον κυτταρικό κύκλο, γεγονός που συνεπάγεται μεγαλύτερη πιθανότητα κυτταρικής νέκρωσης. Το ίδιο ελάττωμα του κυτταρικού κύκλου παρατηρείται στα λευκά αιμοσφαίρια των ασθενών με τη νόσο.

- Σύμφωνα με τους ερευνητές, η ανάλυση εικόνων MRI μέσω υπολογιστή μπορεί να υπολογίσει ορθά τη σοβαρότητα των νευροϊνιδιακών συμπλεγμάτων της νόσου. Η ανάλυση χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του νέου Δείκτη Δομικών Ανωμαλιών (Structural Abnormality Index, STAND). Η τιμή του STAND υπολογίζεται με σύγκριση του βαθμού ατροφίας στον εγκέφαλο ενός ατόμου με τα πρότυπα ατροφίας 160 ατόμων με νόσο Alzheimer και 160 ατόμων με φυσιολογική γνωσιακή λειτουργία. Οι ερευνητές κατέγραψαν τις τιμές STAND 101 ατόμων πριν από τον θάνατό τους και τα συνέκριναν με τις βαθμολογίες από τη μεταθανάτια σταδιοποίηση μέσω

BRAAK, που αποτελεί την πρότυπη μέθοδο αξιολόγησης της έκτασης των νευροϊνιδιακών συμπλεγμάτων. Οι τιμές STAND επέτρεψαν να διακριθούν, με ορθότητα 90%, οι εικόνες MRI των ατόμων με νόσο Alzheimer από τις εικόνες των ατόμων με φυσιολογική γνωσιακή ικανότητα.

Παράγοντες κινδύνου και πρόληψη

Από τα μέσα της δεκαετίας του 1990 άρχισαν να διεξάγονται μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες προκειμένου να εντοπιστούν οι παράγοντες που συνεισφέρουν στην καλή εγκεφαλική υγεία ή στη διανοητική έκπτωση. Τα ευρήματα των μελετών αυτών συμφωνούσαν μεταξύ τους και έδειχναν ότι παράγοντες όπως η σωματική και η πνευματική αδράνεια συνδέονται με υψηλότερο κίνδυνο γνωσιακής έκπτωσης. Οι μελέτες αυτές όμως είχαν διεξαχθεί σε άτομα στα τελευταία στάδια της ζωής και είχαν διάρκεια μερικών ετών μόνο. Πιο πρόσφατες μελέτες παρέχουν στοιχεία που ξεκινούν από το μέσον της ζωής των συμμετεχόντων και φθάνουν μέχρι τις πολύ προχωρημένες ηλικίες.

Με χρήση πληροφοριών για τους παράγοντες κινδύνου από μια ευρωπαϊκή συγκεντρωτική βάση δεδομένων με περισσότερα από 16.000 άτομα χωρίς άνοια, ηλικίας άνω των 55 ετών, και αφού διεξήγαγαν μελέτες παρακολούθησης μέχρι και 15 χρόνια αργότερα, οι ερευνητές προσδιόρισαν τους καταλληλότερους παράγοντες κινδύνου για την πρόβλεψη της άνοιας. Κατά σειρά, οι μεταβλητές με την υψηλότερο προβλεπτική αξία ήταν η βλάβη της εκτελεστικής λειτουργίας (σχεδιασμός), τα προβλήματα μνήμης όπως μετρούνται με εξετάσεις, τα υποκειμενικά παράπονα σχετικά με τη μνήμη ή τη γνωσιακή ικανότητα, ο γονότυπος της απολιποπρωτεΐνης e-4, η χρήση ψυχοτρόπων φαρμάκων, οι σοβαροί κρανιακοί τραυματισμοί, ο διαβήτης, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και οι γλωσσικές δυσκολίες.

Μια μελέτη 422 υγιών ηλικιωμένων ατόμων ηλικίας άνω των 60 ετών έδειξε ότι τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο είχαν σχεδόν 35% υψηλότερο επίπεδο γνωσιακής βλάβης απ' ό,τι τα άτομα χωρίς μεταβολικό σύνδρομο (μια ομάδα παραγόντων κινδύνου για καρδιοπάθειες, στην οποία περιλαμβάνονται η κοιλιακή παχυσαρκία, η υψηλή πίεση αίματος, τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, το υψηλό επίπεδο σακχάρου αίματος και η χαμηλή HDL-χοληστερόλη). Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν μια συστοιχία κλιμάκων για την αξιολόγηση της γνωσιακής ικανότητας, της κατάθλιψης, των ικανοτήτων σχεδιασμού και των καθημερινών δραστηριοτήτων. Τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο είχαν σημαντικά χαμηλότερη βαθμολογία σε όλες τις εξετάσεις νευρικής λειτουργίας, παρατήρηση που υπογραμμίζει τη σημασία της καλής σωματικής υγείας για τον περιορισμό του κινδύνου γνωσιακής έκπτωσης.

Ύψος επικοινωνίας και ποιότητα ζωής

Η ποιότητα ζωής των ατόμων με νόσο Alzheimer και άλλους τύπους άνοιας επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες. Κάποιοι από αυτούς είναι γνωστοί, όπως η σημασία της συνέχισης των ευχάριστων δραστηριοτήτων εκ μέρους του ατόμου και η δημιουργία ενός ασφαλούς φυσικού περιβάλλοντος. Λιγότερο γνωστή είναι η επίδραση του ύψους επικοινωνίας του φροντιστή πάνω στην ποιότητα ζωής. Οι ερευνητές όμως διαπίστωσαν ότι η επίδραση αυτή είναι σημαντική.

Τα «γεροντίστικα» (“Elderspeak”), που ορίζονται ως η υπερβολική φροντίδα, ο έλεγχος και η νηπιοποίηση της επικοινωνίας εκ μέρους των φροντιστών, αυξάνει την αντίσταση των ανών τροφίμων των οίκων νοσηλείας προς την παρεχόμενη φροντίδα, σύμφωνα με τους ερευνητές. Τα άτομα με άνοια συνεργάζονται καλύτερα με την παρεχόμενη φροντίδα (π.χ. λουτρό και ντύσιμο) όταν χρησιμοποιείται ένας κανονικός τρόπος επικοινωνίας μεταξύ ενηλίκων. Η πιθανότητα αντίστασης στη φροντίδα ήταν 0,55 με τη «γεροντίστικη» προσέγγιση και 0,26 με την κανονική επικοινωνία.

Καθώς επιδεινώνεται η νόσος Alzheimer, η επικοινωνία με τους πάσχοντες δυσχεραίνεται. Οι δυσκολίες αυτές σχετίζονται με τις μεταβολές στη γνωσιακή ικανότητα, όπως η δυσκολία ανάκλησης της σωστής λέξης, η ελαττωμένη ικανότητα προσοχής και η απώλεια μνήμης. Μια μελέτη του Πανεπιστημίου της Καλιφόρνια στο Λος Άντζελες διαπίστωσε ότι οι αντιδράσεις των υγιών μελών της οικογένειας στα απροσδόκητα σχόλια του ατόμου με νόσο Alzheimer ακολουθούσαν ένα προβλέψιμο πρότυπο. Όταν μια απάντηση του ασθενούς διέκοπτε τη ροή της συζήτησης, τα υγιή μέλη της οικογένειας συνήθως συνέχιζαν να μιλούν σαν να μην είχε μιλήσει ο ασθενής, ή σταματούσαν προς στιγμή τη συζήτηση, δείχνοντας έτσι ότι είχαν ακούσει το σκόλιο, αλλά δεν απαντούσαν. Τέτοιες αντιδράσεις αποκλείουν τους ασθενείς από τις συζητήσεις. Τα αποτελέσματα της μελέτης θα χρησιμοποιηθούν για την ανάπτυξη προγραμμάτων εκπαίδευσης για τη διευκόλυνση της συνομιλίας μεταξύ όλων των μελών της οικογένειας.

Για περισσότερα ερευνητικά νέα από το συνέδριο ICAD 2008, επισκεφθείτε τη διεύθυνση http://www.alz.org.media_12490.asp. Για πληροφορίες σχετικά με την προμήθεια δίσκων CD-ROM με τις παρουσιάσεις που γίνονται στα συνέδρια ICAD, επισκεφθείτε τη βασική ιστοσελίδα του ICAD στη διεύθυνση www.alz.org/icad.

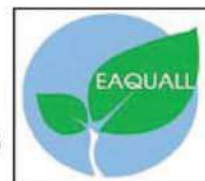
Ανατυπώνεται κατόπιν γραπτής αδείας της Alzheimer's Association.

Διακεκριμένοι διεθνείς οργανισμοί στον κλάδο της αντιμετώπισης της γήρανσης





Pan American College



Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Μορφή χειρογράφου

Η υποβολή των χειρογράφων μπορεί να γίνει ταχυδρομικώς ή μέσω e-mail. Δεχόμαστε δισκέτες των 3,5" με μορφοποίηση IBM-PC και δίσκους CD. Τα χειρόγραφα πρέπει να είναι αρχεία μορφής απλού κειμένου ASCII ή αρχεία MS Word 6.0 ή νεότερης έκδοσης. Η αρχική σελίδα πρέπει να αναφέρει τον τίτλο του άρθρου, το πλήρες όνομα, τους σημαντικότερους σχετικούς ακαδημαϊκούς τίτλους, το συνεργαζόμενο ίδρυμα και την ισχύουσα διεύθυνση κάθε συγγραφέα, το όνομα του συγγραφέα που αναλαμβάνει την αλληλογραφία μαζί με τη διεύθυνση e-mail, την ταχυδρομική διεύθυνση και τους αριθμούς τηλεφώνου και φαξ και, στην περίπτωση που το χειρόγραφο έχει παρουσιαστεί προφορικά σε κάποιο συνέδριο, την ονομασία του οργανισμού, τον τόπο και τον χρόνο διοργάνωσης του συνεδρίου. Πριν από την πρώτη εμφάνιση των ασυλήθιστων συντομογραφιών στο κείμενο θα πρέπει να αναγράφεται ο πλήρης όρος. Τα αρχεία MS Word δεν πρέπει να περιέχουν φωτογραφίες, σχέδια ή διαγράμματα – αυτά θα πρέπει να στέλνονται ως χωριστά αρχεία, με μια υπόδειξη του σημείου του κειμένου όπου θα πρέπει να τοποθετηθούν. Τα σχέδια και τα διαγράμματα σε μορφή MS Word δεν θα γίνονται δεκτά. Μην χρησιμοποιείτε δεύτερο σημείο αλλαγής παραγράφου μεταξύ των παραγράφων. Μην χρησιμοποιείτε στηλοθέτες (tabs) ή επιπλέον κενά στην αρχή μιας παραγράφου ή στις λίστες. Μην τοποθετείτε σε εσοχή (indent) τις επιπλέον γραμμές κειμένου στις βιβλιογραφικές παραπομπές. Απενεργοποιήστε το διάκενο μεταξύ γραμμών. Απενεργοποιήστε τον συλλαβισμό. Μην τοποθετείτε αλλαγές σελίδων, αριθμούς σελίδων ή κεφαλίδες. Μην ορίζετε τη γραμματοσειρά. Φροντίστε να γίνεται διάκριση μεταξύ των χαρακτήρων «1» (ένα) και πεζό «l» (el), καθώς και μεταξύ του «0» (μηδέν) και «O» (κεφαλαίο όμικρον).

Οι ασυλήθιστοι χαρακτήρες (ελληνικά γράμματα, μαθηματικά σύμβολα κ.λπ.) πρέπει να χρησιμοποιούνται ομοιόμορφα σε ολόκληρο το κείμενο. Παρακαλούμε να συμπεριλάβετε έναν κατάλογο των χαρακτήρων αυτών, μαζί με τους χρησιμοποιούμενους κωδικούς.

Σχήματα και πίνακες

Το περιοδικό μας ενθαρρύνει την προσθήκη σχεδίων στα άρθρα. Οι έγχρωμες εικόνες είναι ιδιαίτερα ευπρόσδεκτες. Τα διαγράμματα πρέπει να φέρουν τίτλο και να αριθμούνται διαδοχικά, σύμφωνα με τις παραπομπές στο κείμενο. Οι πίνακες πρέπει να επεξηγούνται μέσα στο κείμενο. Μικρές περιγραφικές λεζάντες πρέπει να παρέχονται σε χωριστή σελίδα. Οι λεζάντες των εικόνων που έχουν δημοσιευτεί αλλού πρέπει να περιλαμβάνουν πλήρη παραπομπή στην αρχική δημοσίευση, μαζί με αναφορά στα πνευματικά δικαιώματα. Πρέπει να δοθούν αντίγραφα της άδειας χρήσης της εικόνας από τον αρχικό εκδότη και συγγραφέα. Οι πίνακες, οι φωτογραφίες και τα σχήματα πρέπει να υποβληθούν σε μία από τις παρακάτω μορφές αρχείων: TIF, EPS ή AI. Τα αρχεία JPEG και GIF δεν θα γίνουν δεκτά. Οι πίνακες μπορούν να υποβληθούν και σε μορφή αρχείων MS Word ή MS Excel. Δεχόμαστε επίσης αρχεία Corel Draw.

Η ανάλυση των εικόνων, των διαγραμμάτων και των φωτογραφιών πρέπει να είναι 300 dpi τουλάχιστον.

Μελέτη του χειρογράφου

Όλες οι εργασίες εξετάζονται από τους εκδότες. Οι εκδότες θα αποφασίσουν κατά πόσον μια ορισμένη εργασία συμβαδίζει με το εκδοτικό προφίλ του περιοδικού. Τα άρθρα που περιλαμβάνουν πρωτότυπο υλικό γίνονται δεκτά για αξιολόγηση με τον όρο ότι υποβάλλονται αποκλειστικά σε αυτό το περιοδικό. Το περιοδικό διατηρεί το δικαίωμα να πραγματοποιήσει διορθώσεις εκδοτικής φύσης πριν από τη δημοσίευση. Η παραλαβή των χειρογράφων γνωστοποιείται αμέσως και καταβάλλεται κάθε προσπάθεια ώστε

οι συγγραφείς να ειδοποιηθούν για το αποτέλεσμα της αξιολόγησης μέσα σε 60 ημέρες.

Λέξεις-κλειδιά

Απαιτείται μια λίστα 3-10 λέξεων-κλειδιών για το ευρετήριό μας.

Περίληψη

Οι συγγραφείς θα πρέπει να περιλάβουν μια περίληψη (abstract) μίας παραγράφου (100-150 λέξεων) όπου θα συνοψίζονται τα κύρια σημεία του άρθρου. Η περίληψη θα πρέπει να αναφέρει σαφώς τους στόχους, τις μεθόδους, τα κυριότερα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα της εργασίας.

Βιβλιογραφικές παραπομπές

Οι παραπομπές πρέπει να αναφέρονται στο κείμενο κατά σειρά αρίθμησης. Οι παραπομπές στο κείμενο σημειώνονται με αραβικούς αριθμούς σε θέση εκθέτη. Κάθε παραπομπή θα πρέπει να αναφέρει τα ονόματα όλων των συγγραφέων. Οι τίτλοι των περιοδικών θα δίνονται συντομευμένοι, σύμφωνα με το Index Medicus. Αριθμός, ονόματα συγγραφέων, τίτλος άρθρου. Έτος δημοσίευσης; τεύχος:σελίδες. (για άρθρα περιοδικών) Αριθμός, ονόματα συγγραφέων, τίτλος άρθρου. Στο: ονόματα επιμελητών, τίτλος βιβλίου. Τόπος έκδοσης: εκδοτικός οίκος, έτος:σελίδες. (για αποσπάσματα βιβλίων)

Παραδείγματα:

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. [για άρθρα περιοδικών]

Ανατυπώσεις

Είκοσι ανατυπώσεις κάθε άρθρου θα σταλούν (δωρεάν) στον συγγραφέα που υποβάλλει το άρθρο. Για περισσότερες ανατυπώσεις, επικοινωνήστε με το εκδοτικό γραφείο: office@brainaging.org

Πνευματικά δικαιώματα

Οι συγγραφείς που υποβάλλουν μια εργασία οφείλουν να γνωρίζουν ότι, εφόσον η εργασία γίνει δεκτή για δημοσίευση, τα πνευματικά δικαιώματα για το αντίστοιχο άρθρο – συμπεριλαμβανομένου και του δικαιώματος αναπαραγωγής του άρθρου σε οποιαδήποτε μορφή και σε οποιοδήποτε μέσο – εκχωρούνται αποκλειστικά στον Εκδότη. Η υποβολή του χειρογράφου από τους συγγραφείς σημαίνει ότι οι συγγραφείς δέχονται αυτόματα να εκχωρήσουν τα αποκλειστικά πνευματικά δικαιώματα στον οίκο Eonia Publishers εάν και όταν το χειρόγραφο γίνει δεκτό για δημοσίευση.

Η συγκεκριμένη εργασία δεν θα πρέπει να δημοσιευτεί αλλού, σε οποιαδήποτε γλώσσα, χωρίς την έγγραφη συγκατάθεση του Εκδότη. Δεν επιτρέπεται η αποθήκευση σε μορφή μικροφίλμ, βιντεοκασέτας ή σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, υλικού που έχει δημοσιευτεί στο περιοδικό, χωρίς προηγούμενη γραπτή άδεια από τον Εκδότη.

Διάφορα

Καλό είναι να αποστέλλονται τα χειρόγραφα όσο το δυνατόν νωρίτερα από την καταληκτική ημερομηνία. Απαιτείται χρόνος για τη μελέτη, την επιστροφή στον επιμελητή, τη διόρθωση, τη σύνταξη και την εκτύπωση των χειρογράφων. Όλα τα χειρόγραφα πρέπει να αποστέλλονται όσο το δυνατόν νωρίτερα. Ο συγγραφέας θα ειδοποιείται για την ημερομηνία δημοσίευσης του άρθρου. Το περιοδικό μας ζητά από τους συγγραφείς να κοινοποιούν κάθε εμπορική ή οικονομική σχέση η οποία ενδέχεται να δημιουργεί αντικρουόμενα συμφέροντα σχετικά με το υποβαλλόμενο άρθρο. Όλες οι πηγές χρηματοδότησης της συγκεκριμένης εργασίας πρέπει να αναφέρονται στη σελίδα του τίτλου.