

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ
SPECIALITATEA PSIHIATRIE**

**CREȘTEREA BENEFICIULUI TERAPEUTIC ÎN
DEMENTELE NEURODEGENERATIVE ȘI NEUROVASCULARE**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat :

PROF. HABIL. DR. SORIN RIGA

Student-Doctorand:

**DR BOGDAN MIRCEA
PETRESCU**

2020

CUPRINS

I. FUNDAMENTARE TEORETICĂ

1 ASPECTE GENERALE

1.1. Introducere.....	3
1.2. Criterii clinice.....	5
1.3. Factori de risc și patofiziologie.....	7
1.4. Stadii de boală.....	8
1.5 Laborator.....	9
1.6. Imagistica.....	10
1.7 Imagistica funcțională.....	10
1.8 Diagnostic diferențial.....	10
1.9.Tratament.....	11

2.ROLUL ÎMBĂTRÂNIRII ÎN ETIOLOGIA ȘI MANAGEMENTUL

BOLII ALZHEIMER

2.1 Motivație.Rol.....	12
2.2 Rapamicina.....	13
2.3. Mecanisme considerate a fi implicate în învățare și memorie.Legea lui Hebb.....	13
2.4 Potențarea pe termen lung (LTP).....	13

3.MANAGEMENTUL SIMPTOMELOR NEUROPSIHATRICE LA PERSOANELE CU DEMENTĂ15

4. STRESUL OXIDATIV.....	18
--------------------------	----

II.PARTE SPECIALĂ

5. CERCETARE CLINICĂ

5.1.Obiective.....	20
5.2.Ipotezele cercetării.....	23
5.3.Metodologie.....	23

5.4. Rezultate.....	27
5.4.1. Proprietățile lotului de studiu.....	27
5.4.2. Evoluția scorurilor agitației sub tratament (latura A).....	31
5.4.3. Evoluția scorurilor funcției cognitive sub tratament (latura B).....	31
5.4.4. Evoluția scorurilor CDR.....	32
5.4.5 Evoluția performanței executive , fluenței verbale și al limbajului și funcționalității generale.....	32
5.4.6 Evoluția severității generale și impresiei globale (latura C).....	32
5.4.7Evoluția scorurilor de severitate a depresiei sub tratament în funcție de tipul tulburării neurocognitive(latura D).....	33
5.4.8.Analiza efectului terapiei antidepressive asupra scorurilor depresiei în primele 8 săptămâni.....	35
5.4.9 Diferențe între grupuri privind sindromul agitației în funcție de tipul tulburării neurocognitive , tratament și durată.....	35
5.4.10 Evoluția aderenței terapeutice.....	36
5.4.11 Evoluția parametrilor de tolerabilitate și siguranță.....	36
5.4.12.Corelații între parametrii psihometrice și clinici monitorizați în funcție de variabila timp și tipul tulburării neurocognitive.....	37
5.5. Contribuții personale și concluzii.....	39
 Referințe bibliografice.....	 43
Articole științifice.....	48

I. FUNDAMENTARE TEORETICĂ

1. ASPECTE GENERALE

1.1. INTRODUCERE

Boala Alzheimer este o boală neurodegenerativă a creierului, de etiologie necunoscută, caracterizată de obicei printr-o deficiență de memorie evidentă și care are o patologie specifică, conținând plăci senile și ghemuri neurofibrilare. Odată cu trecerea timpului, boala Alzheimer produce disfuncționalități neurochimice și atrofie cerebrală proeminentă. Boala Alzheimer este de departe cea mai frecventă formă de demență, fiind cauza a aproximativ 75% din cazurile de demență fie per se, fie în combinație cu alte afecțiuni.

Demența sau tulburarea neurocognitivă (TNC) este în general un sindrom cauzat de o disfuncție a encefalului, parte a sistemului nervos central, și este de obicei de natură cronică sau progresivă, în care apar deteriorări multiple ale funcțiilor corticale superioare. Acestea pot implica memoria, gândirea, orientarea, înțelegerea, calculul matematic, învățarea, limbajul și judecata.

Toate acestea sunt însoțite de multe ori de perturbări dispoziționale și voliționale iar consecutiv vor apărea modificări ale comportamentului social. Comorbiditățile somatice ale vârstnicului, precum și tulburările afective în sine pot face uneori diagnosticul diferențial dificil.

Declinul intelectual se va reflecta ubicuitar inclusiv în activitățile cotidiene uzuale: spălat, îmbrăcat, pregătirea și servirea mesei, igiena personală inclusiv mersul la toaletă. Declinul va lua întotdeauna în considerare punctul anterior de funcționare (preprodrom) și care trebuie corelat întotdeauna cu nivelul social și cultural al individului.

Pentru diagnosticare, cerința obligatorie este deteriorarea memoriei și a gândirii, precum și afectarea activităților cotidiene (în tulburarea neurocognitivă minoră gradul de funcționalitate va fi unul bun, deci prezervat). Specific este faptul că disfuncția memoriei afectează înregistrarea, stocarea și redarea noilor informații. [1]

Prevalența generală a demenței bolii Alzheimer în comunitate este estimată la aproximativ 10% în studiile pe populație. Boala Alzheimer devine mai răspândită odată cu vârsta, majoritatea cazurilor fiind diagnosticate după vârsta de 65 de ani. De fapt, incidența se dublează aproximativ la fiecare cinci ani, de la 65 la 85 de ani, începând cu o incidență de aproximativ 2,5% pentru 65-70 de ani, cu un vârf al incidenței de 50% la cei cu vârsta peste 85 de ani.

Patologie si neurochimie Greutatea creierului este redusă de obicei în boala Alzheimer cu 100-200 grame. Examinarea suprafeței creierului arată atrofia corticală a lobilor temporali, parietali și frontali, precum și a hipocampului și consecutiv sistemul ventricular se mărește. Lobii occipitali, împreună cu cortexurile senzoriale și motorii primare sunt de obicei prezervate. Microscopic, patologia Alzheimer este alcătuită din două caracteristici principale: plăci senile și ghemuri neurofibrilare.

În prezent relația exactă între beta amiloid, plăci, ghemuri, deficiență cognitivă și progresia bolii este un domeniu activ de cercetare. Plăcile senile conțin un amiloid specific, denumit *beta amiloid-“βA”* (care nu are legătură cu amiloidoza sistemică). Acest β-amiloid este fie un acid 40 sau 42 aminopeptid care este un fragment dintr-o moleculă mamă cunoscut drept APP, proteina precursoră de amiloid, o glicoproteină transmembranară. Funcția β-amiloidului este în prezent neclară, plăcile senile sunt localizate extracelular și ele conțin pe lângă β-amiloid și procese neuronale distrofice (axoni plus dendrite, astrocite și procesele lor, precum și celule microgliale). Prin urmare deconectarea axonală față de dendrite are ca și consecință o comunicare deficitară interneuronală. Iar atunci când celulele microgliale sprijină îndepartarea β-amiloidului și a resturilor axono-dendritice, reacția inflamatorie va cauza și mai multă toxicitate celulară.

Principalul neurotransmițător implicat în patogeneză este *acetilcolina* (ACH). Încă de la debutul precoce al bolii apare o pierdere de acetilcolintransferază cu o scădere a recaptării colinei în fantă precum și o scădere a sintezei de ACH. Studii ulterioare au arătat o corelare direct proporțională a pierderii acetiltransferazei cu deteriorarea cognitivă [2]. Prin urmare a apărut ipoteza colinergică a DA și instituirea tratamentului antidemențial cu inhibitorii de acetilcolinesterază. Alte studii au arătat că, în afară de

ACH, o plenitudine de neurotransmițători sunt implicați ca și *serotonina* (5HT), noradrenalina (NA), glutamatul (GLU) și dopamina (D).

1.2. CRITERII CLINICE

Există mai multe sisteme de diagnosticare a AD, cele mai utilizate în prezent sunt criteriile de diagnostic DSM – IV-TR, urmate în viitorul apropiat de trecerea la criteriile din DSM-5. De asemenea se utilizează în cercetare criteriile Institutului național al îmbătrânirii Alzheimer (NIH, USA).

În prezent, în DSM 5 demența Alzheimer este denumită *tulburare neurocognitivă majoră secundară bolii Alzheimer* și tulburarea de invalidare cognitivă secundară bolii Alzheimer este denumită *tulburare neurocognitivă minoră secundară bolii Alzheimer*.

În DSM 5, pe lângă criteriile tulburării neurocognitive (TNC) (Criteriul A), elementele centrale ale TNC majore sau minore secundare bolii Alzheimer includ debutul insidios și evoluția progresivă a simptomelor cognitive și comportamentale (Criteriul B)

Gradul de certitudine al diagnosticului trebuie specificat prin menționarea bolii Alzheimer ca etiologie „*probabilă*” sau “*posibilă*” (Criteriul C). Boala Alzheimer probabilă este diagnosticată atât în TNC majoră cât și în cea minoră, dacă există dovada prezenței unei *gene* care determină boala Alzheimer, fie prin testare genetică, fie din istoricul familial de transmitere autozomal-dominantă asociat cu confirmarea la autopsie sau efectuarea testelor genetice la un membru al familiei care prezintă boala. În cazul unei TNC majore cu un tablou clinic tipic, fără perioadă de platou prelungită sau dovezi de etiologie mixtă, poate fi diagnosticată ca fiind provocată de boala Alzheimer *probabilă*. Pentru TNC ușoară, dat fiind gradul mai redus de certitudine că deficiențele vor progresa, aceste criterii sunt suficiente doar pentru o etiologie *posibilă* de boală Alzheimer. Dacă etiologia pare mixtă, se va stabili diagnosticul de TNC minoră cu etiologii multiple. În oricare din cazuri, atât pentru TNC minoră cât și majoră secundare bolii Alzheimer, caracteristicile clinice nu trebuie să sugereze altă etiologie (Criteriul D).

[3]

Elemente asociate care susțin diagnosticul

În centrele medicale de specialitate, aproximativ 80% din indivizii cu TNC majoră secundară bolii Alzheimer prezintă simptome comportamentale și psihologice, acestea sunt de asemenea frecvente în TNC ușoară.

Aceste simptome pot fi la fel de deranjante sau mai supărătoare decât manifestările cognitive și reprezintă deseori motivul pentru care individul se adresează medicului. În TNC ușoară sau la nivelul cel mai ușor al TNC majore sunt frecvente elementele psihotice, iritabilitatea, agitația, combativitatea și mersul fără scop. În stadiile avansate ale bolii apar tulburări ale mersului, disfagie, incontinență, mioclonus și convulsii. [4]

Pentru demența în boala Alzheimer elementele fundamentale constau în:

- prezența demenței
- deficit în cel puțin două domenii cognitive
- debut insidios și evoluție graduală
- fără prezența evidentă a unei alte etiologii care ar putea contribui la boală.

Pentru tulburarea de invalidare cognitivă:

- simptome clinice mai ușoare
- deficit în cel puțin un domeniu cognitiv
- debut și evoluție graduală
- fără prezența evidentă a unei alte etiologii care ar putea contribui la boală.

Institutul național –*NIH* recomandă pentru aceste afecțiuni, demența Alzheimer și tulburarea de invalidare cognitivă secundară bolii Alzheimer următorii biomarkeri evidențiabili:

1. markeri de β -amiloid ai depunerii în substanța cerebrală:

- β -amiloid scăzut în lichidul cefalorahidian și
- β -amiloid pozitiv la PET

2. markeri finali ai neurodegenerării:

- TAU crescut în lichidul cefalorahidian (total sau fosforilat)
- metabolism scăzut în cortexul parietal și temporal la 18- fluorodeoxiglucroză PET
- Atrofie la RM cerebral cortexul temporal (medial, bazal și lateral) și zona medială a cortexului parietal.

1.3 Factori de risc și patofiziologie

Vârsta este factorul principal de risc pentru boala Alzheimer. Alți factori de risc includ istoricul familial al bolii Alzheimer, sexul feminin, puțini ani de educație, accidente vasculare cerebrale, niveluri crescute de homocisteină plasmatică și majoritatea factorilor de risc pentru boala cerebrovasculară, depresie după vârsta adultă medie și moștenirea anumitor forme alelice ale genei care codifică apolipoproteina E (APOE). Traumatismele cranio-cerebrale sunt considerate de asemenea un factor de risc.

Factori cerți sunt considerați: vârsta avansată, sexul feminin, istoric familial al demenței la rudele de gradul I, sindromul Down, mutații de presenilină și gena proteină precursoră amiloidă anormală, apolipoproteină E codată de alelă $\epsilon 4$, traumatismul craniocerebral, în special în ultimii 10 ani, nivel educațional redus, timp scăzut în câmpul muncii pe tot parcursul vieții, microcefalie și volumetrie scăzută a creierului.

Genetica Mutațiile specifice ale *cromozomilor 21, 14 și 1* au fost asociate cu boala Alzheimer familială cu debut precoce. Aceasta boală timpurie are transmiterea autosomal dominantă, însă este extrem de rară iar pacienții sunt de obicei ușor de diagnosticat grație istoricului familial. Decada de debut este a 4-a sau a 5-a și de obicei, membrii familiei pot detecta modificări subtile cu câțiva ani înainte de debutul clinic. Din păcate genetica bolii Alzheimer cu debut tardiv este mai greu de elucidat. Cel mai puternic factor de risc genetic pentru boala Alzheimer cu debut tardiv este alela APOE. Comparativ cu a avea o alelă APOE $\epsilon 3$, pacienții care au o alelă APOE $\epsilon 4$ au un risc mai mare de a dezvolta boala Alzheimer. Sfatul genetic nu se va efectua de rutină.

1.4. STADII DE BOALĂ

Tulburarea de invalidare cognitivă secundară bolii Alzheimer

Pacienții cu stadiul de afectare cognitivă ușoară a bolii Alzheimer încep adesea să arate o scădere a unui singur domeniu cognitiv, care este de obicei memoria. Din cauza acestei scăderi precoce a memoriei, majoritatea acestor pacienți sunt descriși ca având „deficit amnestiv cognitiv ușor”. Declinul poate fi totuși într-un alt domeniu cognitiv, cum ar fi *limbajul* care poate prezenta dificultăți ușoare de găsire a cuvintelor sau *funcția executivă* care prezintă dificultăți în a face o sarcină complicată, de exemplu, pregătirea

unei mese complexe cu mai multe preparate. Pacienții cu deficiență cognitivă ușoară pot prezenta, de asemenea, deficiențe în mai multe domenii cognitive, *însă* atât timp cât rămân *independenți în abilitățile lor funcționale, nu vor îndeplini criteriile de demență*.

Demența Alzheimer forma foarte ușoară (tulburarea neurocognitivă minoră)

Pacienții cu demență în boală Alzheimer forma ușoară arată o scădere ușoară, dar certă a memoriei și uneori și în găsirea cuvintelor. Acestea tind să fie pe deplin orientați temporo-spațial auto și allopsihi, cu excepția faptului că poate nu știu data calendaristică. Ei prezintă deficiențe ușoare în ceea ce privește judecata și rezolvarea problemelor, activitățile în comunitate și cele de acasă precum și hobby-urile mai complicate.

Demența Alzheimer forma ușoară

Pacienții cu demența Alzheimer forma ușoară prezintă scăderi vizibile ale memoriei și adesea în găsirea cuvintelor, iar aceste scăderi interferează cu activitățile de zi cu zi. Există frecvent și o anumită dezorientare temporo-spațială. Judecata și rezolvarea problemelor sunt parțial afectate, iar funcționarea independentă în comunitate este compromisă. Nu se mai pot delecta cu hobby-uri complicate și sarcini gospodărești complexe, dar pot fi în continuare să îndeplinească sarcini simple. Aceștia sunt capabili să efectueze sarcini de îngrijire personală, cum ar fi spălarea dinților, schimbarea hainelor și spălatul, deși este posibil să fie nevoie să li reamintească să facă aceste activități. Acești pacienți pot fi lăsați în siguranță să fie singuri câteva ore, dar pot uita să mănânce, să-și ia medicamente, să facă baie și să își schimbe hainele dacă sunt lăsați fără supraveghere câteva zile.

Demența Alzheimer forma moderată

Dezorientarea temporo-spațială este serios afectată. Judecata și rezolvarea problemelor prezintă o afectare severă iar funcționarea independentă în comunitate este compromisă în totalitate. Se pot menține doar hobby-uri simple și sarcinile casnice de bază. Asistența este necesară în activități de îngrijire personală, cum ar fi îmbrăcarea și igiena, iar deseori se dezvoltă incontinență urinară. Pacienții cu demență moderată nu trebuie lăsați singuri din cauza problemelor de rătăcire, incontinență și siguranță generală și în consecință îngrijirea și supravegherea trebuie să fie aproape permanentă.

Demența Alzheimer forma severă

În stadiul sever al bolii Alzheimer, memoria este grav afectată și rămân doar fragmente de memorie. Pacientul are un comportament egocentric cu o regresie a tuturor proceselor psihice. Judecata și rezolvarea problemelor sunt imposibile. Pacientul pare prea bolnav pentru a fi dus la activități în afara casei, iar pacientul nu este capabil nici măcar să urmărească hobby-uri sau să îndeplinească sarcini gospodărești minimale. Pacientul necesită ajutor în toate aspectele îngrijirii personale și este frecvent incontinent atât urinar, cât și anal. Pacienții cu această formă severă de boală Alzheimer sunt de obicei gestionați într-o unitate de îngrijire de lungă durată iar supravegherea este continuă.

1.5 Laborator

Nu există analize de laborator de rutină care să susțină diagnosticul bolii Alzheimer. Cu toate acestea, este foarte important să se obțină o serie de analize de screening pentru a decela cauzele somatice ale disfuncției cognitive. Acestea ar trebui să includă vitamina B12, vitamina D și hormonii tioidieni, precum TSH, iar această listă ar trebui extinsă pentru a include titrul Lyme, ionograma, VDRL, HIV, în funcție de expunerea pacientului și istoricul medical. Testele de lichid cefalorahidian care măsoară A β 42 și proteina tau ar trebui luate în considerare în anumite circumstanțe, cum ar fi atunci când pacientul are sub 65 ani și pare să aibă simptome galopante de demență în boala Alzheimer sau o afectare cognitivă ușoară brusc instalată.

1.6. Imagistica

Mai întâi trebuie precizat clar dacă boala Alzheimer nu poate fi inclusă sau exclusă după modelul de atrofie observabil pe o scanare imagistică structurală sau chiar de lipsa unei asemenea atrofii. Scopul principal în obținerea unui studiu de imagistică structurală este de a identifica sau exclude alte etiologii care pot provoca demențe. Prin urmare un studiu de imagistică structurală poate observa prezența unor accidente vasculare cerebrale ischemice, tumori, hemoragii, hidrocefalie, întinderea bolii ischemice cu afectarea vaselor mici etc.

De asemenea merită să se verifice dacă există atrofie bilaterală în hipocamp, lobi temporari anteriori și lobi parietali. Dacă acest model de atrofie este prezent în combinație cu contextul clinic adecvat atunci poate sugera boala Alzheimer. Studiile de imagistică structurală sunt de asemenea de neprețuit pentru a arăta amploarea bolii ischemice a vaselor mici pe care o are un pacient. Deoarece aproape fiecare pacient în vârstă de peste 70 de ani are o boală ischemică a vaselor mici, întrebarea pentru clinician este dacă amploarea bolii ischemice a vasului mic este minoră, majoră sau singurul factor în pierderea memoriei pacientului (mai rar).

1.7 Imagistica funcțională

Un studiu funcțional de imagistică (FDG-PET, 99Tc SPECT sau amiloid-PET) nu este necesar de rutină pentru evaluarea majorității pacienților la care este suspectată boala Alzheimer. Dacă istoricul și examenul cognitiv sugerează un caz de boală Alzheimer tipic la un pacient cu vârsta mai mare de 65 de ani, istoricul, examenul fizic și neurologic, examenul paraclinic, testarea cognitivă și studiile de imagistică structurale sunt suficiente pentru a face un diagnostic precis, având în vedere prevalența ridicată a bolii Alzheimer la vârstnici.

1.8 Diagnostic diferențial

În primul rând se vor exclude în diagnosticarea bolii Alzheimer alte demențe degenerative. Dacă pacientul a prezentat probleme de comportament și / sau schimbări de personalitate sau are probleme proeminente de raționament și judecată, atunci trebuie luată în considerare o variantă de demență frontotemporală

Dacă există halucinații vizuale sau iluzii hipnagogice, se va lua în considerare demența cu corpurile Lewy. Demența cu corpi Lewy ar trebui să fie luată în considerare, de asemenea, dacă se asociază Parkinson. Demența vasculară va fi luată în considerare dacă există multe accidente vasculare cerebrale ischemice mari sau mici pe scanarea imagistică structurală (CT sau RMN).

1.9 Tratament

Pentru pacienții cu boală Alzheimer (inclusiv cei cu tulburare de invalidare cognitivă secundară bolii Alzheimer), se recomandă tratamentul cu un inhibitor de colinesterază: donepezil sau galantamină cu eliberare prelungită sau platură de

rivastigmină, forma orală fiind mai greu tolerată [12]. Donepezilul are indicații pentru utilizare în demența Alzheimer formele ușoară, moderată și severă, iar galantamina și rivastigmina au fost aprobate pentru utilizare la pacienții cu boală ușoară și moderată [8-9, 11]. Inhibitorii colinesterazei îmbunătățesc memoria și alte aspecte ale cogniției, reduc comportamentele neadecvate și simptomele neuropsihiatrice. Inhibitorii colinesterazei trebuie inițiați imediat ce diagnosticul este stabilit și continuat până când riscurile depășesc beneficiile. Pe lângă tratamentul cu inhibitori de colinesterază, se recomandă și tratamentul cu *memantină* la pacienții cu demență moderată și severă a bolii Alzheimer (prescrise off-label în tulburări cognitive ușoare sau stadii incipiente). Memantina îmbunătățește simptomele funcționale și neuropsihiatrice la pacienți coroborați cu îmbunătățirea memoriei [10]

La unii pacienți cu boală Alzheimer în stadiu moderat, anxietatea se poate manifesta ca agitație psihomotorie. Prin urmare, nu este surprinzător faptul că aproximativ jumătate până la două treimi dintre pacienții cu boala Alzheimer beneficiază de medicație antidepresivă, prin inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei. De exemplu utilizarea sertralinei, citalopramului sau escitalopramului la pacientul cu pierdere de memorie sau demență are avantajul de a trata atât depresia, cât și anxietatea și mai mult, pentru că sunt bine tolerate și au puține efecte secundare (mai puțin este prescris citalopramul și escitalopramul la pacienții cu risc de ridicat de toxicitate cardiacă). Pe măsură ce pacienții cu boala Alzheimer progresează în stadii de demență moderată sau severă, sunt deseori necesare medicamente suplimentare pentru controlul comportamentului, inclusiv antipsihotice atipice sau tipice (quetiapina sau haloperidolul) sau alte clase (trazodona, mirtazapina).

2. ROLUL ÎMBĂTRÂNIRII ÎN ETIOLOGIA ȘI MANAGEMENTUL BOLII ALZHEIMER

2.1 Motivație.Rol

Două probleme capitale, cu implicații majore în întreaga lume, sunt decelabile în viitorul apropiat, inclusiv în statele dezvoltate: pe de o parte creșterea dramatică a incidenței (numărului de pacienți) și a consecințelor acesteia și scăderea raportului persoanelor care lucrează raportat la numărul de pensionari.

Un aspect mai puțin cercetat și chiar neglijat în ultimii ani a fost rolul îmbătrânirii nu este datorat șanseii faptul că bolile cronice apar simultan la majoritatea speciilor atunci când indivizii ating 2/3 din durata vieții, la aproximativ 60 de ani la oameni; zile la musculițe, luni la șobolani, etc.[12] În concluzie nu *timpul* în sine devine o *variabilă* ci *procesul îmbătrânirii* și calitatea componentelor care îl assemblează. Astfel cauzalitatea bolii nu este dată ca în secolul precedent de agenți patogeni sau factori precari de mediu ci se produce o degringoladă în propriul organism.

Cercetatorii au identificat *mecanisme/căi* moleculare și celulare care conduc inexorabil la îmbătrânire[13-14]. Astfel apar noi opțiuni terapeutice farmacologice și suplimente în dietă ca *rapamicina* [15] și *senoliticele*. [16]

2.2.Rapamicina

S-a prezis în 2003 că transformarea ireversibilă de la repausul matur celular la senescență (geroconversie) este determinată de mediatori de promovare a creșterii, cum ar fi *mTOR*, atunci când ciclul celular este blocat [17]. Figurativ, geroconversia este o creștere „încălcită”, care apare numai atunci când maturarea este completă [18-19]. În culturile celulare, *mTOR* este activat maxim, iar geroconversia durează 3-6 zile, în timp ce în corpul uman poate dura zeci de ani. *mTOR* conduce geroconversia, făcând celulele hipertrofice și hiperfuncționale (de exemplu, fenotip secretor asociat cu senescența), ceea ce duce la dezvoltarea patologiilor legate de vârstă [13]

Este cunoscut de asemenea că *meclofenoxatul* (cunoscut și sub denumirea de centrofenoxină) este un nootropic colinergic folosit ca supliment alimentar. Este un ester al dimetiletanolaminei (DMAE) și acidul 4-clorofenoxiacetic (pCPA).

La pacienții vârstnici, s-a demonstrat că meclofenoxatul îmbunătățește performanța la anumite teste de memorie. Meclofenoxatul crește, de asemenea, fosfolipidele cu membrană celulară. [20] Meclofenoxatul, precum și DMAE, s-au dovedit a crește durata de viață a șoarecilor cu 30–50%. [21]

2.3 Mecanisme considerate a fi implicate în învățare și memorie

1. Creșterea noilor celule nervoase - noi rețele funcționale neuronale sunt formate pentru a expune noi elemente învățate - plasticitatea structurală

2. Se formează noi conexiuni sinaptice (noi rețele neuronale funcționale) - plasticitate structurală (Ramon Y. Cajal)

3. Întărirea conexiunilor (sinaptice) existente - (noile rețele neuronale funcționale) - plasticitatea funcțională (Donald Hebb)

Legea lui Hebb “Fire together wire together” sau: „cine se aprinde împreună se conectează împreună”: “Atunci când un axon al unei celule A este suficient de aproape pentru a stimula celula B sau ia parte în mod repetat sau constant la trimiterea de impuls la ea, are loc o creștere sau o schimbare metabolică în una sau ambele celule, astfel încât eficiența A, ca una dintre celulele care stimulează B, este crescută” (Donald Hebb (1949))

Evidențiate prin studii de laborator prin care o sinapsă “învățată” va produce mai mare potențial excitator (EPSP) la aceeași cantitate de neurotransmițător decât una naivă (mesageri celulari –receptori)

Legea are o importanță mare în creerea de algoritmi pentru machine learning, modele prin care inteligența artificială (AI) poate învăța și de ce nu, de a se adapta la noi provocări și chiar evolua.

2.4. Potentarea pe termen lung (LTP)

În neuroștiință, potențarea pe termen lung (LTP) este o consolidare persistentă a sinapselor bazată pe tiparele recente de activitate. Acestea sunt modele de activitate sinaptică care produc o creștere de lungă durată a transmiterii semnalului între doi

neuroni. [22] Opusul LTP este desensibilizarea pe termen lung, care produce o scădere de lungă durată a puterii sinaptice.

Așa cum a fost descrisă anterior, legea lui Hebb este considerată una dintre mai multe fenomene care stau la baza plasticității sinaptice, capacitatea sinapselor chimice de a-și schimba capacitatea conexiunii. Deoarece se consideră că amintirile sunt codate prin modificarea puterii sinaptice, [23] LTP este considerat în mare măsură unul dintre mecanismele celulare majore care stau la baza învățării și memoriei. [22-23]

Implicații specifice în boala Alzheimer Deficitul de procesare a proteinei precursoră amiloid (APP) în boala Alzheimer perturbă LTP și se crede că duce la scăderea cognitivă precoce observată la acești pacienți.[24]

O mare parte din această deteriorare cognitivă din AD apare în asociere cu modificări degenerative în hipocamp și în alte structuri ale lobului temporal medial. Din cauza rolului bine stabilit al hipocampului în LTP, unii au sugerat că declinul cognitiv observat la indivizii cu AD poate rezulta din LTP afectată.

AD pare să rezulte, cel puțin parțial, din procesarea greșită a proteinei precursoră amiloide (APP)[42]. Rezultatul acestei prelucrări anormale este acumularea de fragmente din această proteină, numită β amiloid ($A\beta$). $A\beta$ există atât în forme solubile cât și fibrilare. Acumularea de $A\beta$ solubil este cea care, conform ipotezei lui Rowan, afectează LTP hipocampul și poate duce la declinul cognitiv timpuriu observat la debutul AD.

AD poate afecta, de asemenea, LTP prin mecanisme distincte de amiloidul beta. De exemplu, un studiu a demonstrat că enzima PKM ζ se acumulează în ghemurile neurofibrilare, iar PKM ζ este o enzimă cu importanță critică în menținerea LTP tardivă. [25]

3.MANAGEMENTUL SIMPTOMELOR NEUROPSIHATRICE LA PERSOANELE CU DEMENTĂ

Se cunoaște faptul că cel mai mare factor de risc pentru tulburarea neurocognitivă majoră sau minoră este vârsta.[26] Demența afectează 5% dintre adulții în vârstă de peste 65 de ani și până la 30% dintre persoanele în vârstă de peste 85 de ani. Între 80 și 90% dintre persoanele cu demență prezintă psihoză, agitație sau stare de disconfort, denumite în mod colectiv simptome neuropsihiatrice [27]. În plus, 20% dintre persoanele diagnosticate cu boala Alzheimer care locuiesc în comunitate și 40-60% care trăiesc în unitățile de îngrijire pe termen lung (LTC) prezintă grade variate de agitație psihomotorie. Mai mult, până la 15% dintre persoanele care locuiesc în comunitate cu boala Alzheimer se confruntă cu ideea delirantă, halucinații vizuale sau halucinații auditive, iar 20% dintre aceștia prezintă depresie clinică de intensitate medie sau severă.[28] Simptomele neuropsihiatrice duc adesea la scăderea calității vieții sau comportament de risc crescut ce poate implica risc vital pentru pacienți, ceea ce implică dificultăți de management în asistența medicală. Persoanele cu aceste simptome pot necesita îngrijire instituțională pe termen lung și pot reprezenta o provocare considerabilă de tratament pentru întreg personalul medical și auxiliar.[29-30]

Persoanele cu demență care prezintă simptome de psihoză sau agitație sunt frecvent tratate cu medicamente antipsihotice.[27,31] Cu toate acestea, în anul 2005, FDA a emis un avertisment inclusiv pentru medicamentele antipsihotice atipice în tratamentul simptomelor neuropsihiatrice din cauza riscului crescut de accident vascular cerebral și deces.[27,29] În 18 studii clinice randomizate controlate cu o monitorizare pentru o scurtă perioadă de timp, medicamentele antipsihotice atipice utilizate pentru tratamentul simptomelor neuropsihiatrice au fost asociate cu creșterea de trei ori a riscului de accident vascular cerebral și aproape dublu a riscului de deces comparativ cu placebo .[27,28] Tratamentul cu haloperidol a fost asociat cu un risc mai mare de mortalitate decât tratamentul cu antipsihotice atipice [31] , iar antipsihoticele tipice și

atipice au fost asociate cu o rată crescută a declinului cognitiv comparativ cu placebo.[27]

Antipsihoticele sunt utilizate off-label pentru BPSD, mai ales când sunt prezente agitația, agresivitatea și simptome psihotice. Cu toate acestea, acești agenți pot reprezenta risc pentru creșterea mortalității atunci când sunt folosite pentru psihoză asociată cu demența.[32-34,42] Alte efecte adverse ale antipsihoticelor includ simptome extrapiramidale, modificări metabolice sau chiar declin cognitiv datorat efectelor anticolinergice.

Datorită riscurilor asociate cu antipsihoticele, mulți clinicieni caută alte opțiuni farmacologice pentru BPSD atunci când terapiile nonfarmacologice eșuează. Câteva studii arată că inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (SSRI) sunt eficienți în tratarea BPSD. Până în prezent, citalopramul, escitalopramul și sertralina sunt cele mai studiate medicamente din această clasă.[35-39]

Datorită riscurilor asociate cu antipsihoticele și a literaturii care susține tratamentul cu SSRI pentru BPSD, clinicienii ar putea dori să utilizeze SSRI în detrimentul antipsihoticelor. În general studiile clinice au arătat un mic beneficiu după utilizarea antipsihoticelor mai frecvent prescrise în zilele noastre o dată cu creșterea incidenței simptomelor de agitație și psihoză a pacienților vârstnici. În plus, efectele adverse (de exemplu, deteriorarea cognitivă, morbiditatea) depășesc adesea beneficiile percepute ale utilizării de antipsihotice. Având în vedere acești factori, liniile directe recomandă "evaluarea simptomelor psihologice și comportamentale ale demenței, elaborarea unui plan cuprinzător de tratament, evaluarea beneficiilor și riscurilor antipsihotice și utilizarea prudentă a antipsihoticelor, inclusiv specificul dozării, duratei și monitorizării".[40]

Noi abordări

Este cunoscut că agitația este un simptom frecvent la persoanele cu boala Alzheimer. Canabinoizii pot fi prescriși ca alternativă în tratarea anorexiei și a durerii la anumite grupuri de pacienți. În plus față de aceste efecte potențial benefice asupra apetitului și a durerii, unele dintre studiile recente sugerează efecte pozitive ale nabilonei

în sindromul agitației psihomotorii din tulburările neurocognitive. Foarte important, în plus față de efectele psihotrope, dovezile emergente sugerează efecte neuroprotective (inhibarea activării microgliale induse de A β și excitotoxicitate) și proprietăți antiinflamatorii, care pot scădea stresul oxidativ, în contrast puternic cu efectele negative deja cunoscute ale antipsihoticelor.

Aceste efecte au fost studiate la un lot restrâns cu boală Alzheimer forma moderată sau severă, într-un studiu de 14 săptămâni, în care fiecare persoană a primit un canabinoid sintetic, numit *nabilonă*, pentru simptomele de agitație sau agresivitate. Nabilona este aprobată în prezent în Canada pentru a trata greața indusă de chimioterapie.[41] Concluziile au fost că nabilone nu numai că a redus semnificativ agitația în comparație cu placebo, dar a și îmbunătățit, de asemenea, simptomele comportamentale în general. Cel mai frecvent efect secundar apărut a fost sedarea crescută.

De asemenea, FDA a aprobat primul medicament compus dintr-un ingredient activ derivat din marijuana pentru a trata forme rare și severe de epilepsie. Acest nou medicament este o soluție orală pentru tratamentul crizelor asociate cu două forme rare și severe de epilepsie, sindromul Lennox-Gastaut și sindromul Dravet, la pacienții mai mari de doi ani. Acesta este primul medicament aprobat de FDA care conține o substanță medicamentoasă purificată derivată din marijuana. Este, de asemenea, prima aprobare FDA a unui medicament pentru tratamentul pacienților cu sindrom Dravet.[43]

4. STRESUL OXIDATIV

Oxygenul este solicitat de majoritatea organismelor vii pentru supraviețuire. Metabolizarea inefficientă a oxigenului în organism poate fi dăunătoare și poate conduce la stres oxidativ [44]. Stresul oxidativ apare atunci când un sistem biologic este copleșit de specii reactive de oxigen (ROS), datorită incapacității sale de a contracara acești radicali liberi [45]. Radicalii liberi sunt reprezentați de peroxizi, superoxizi, radicali hidroxilici și radicali de oxigen unici [46- 47]. Aceste molecule sunt extrem de instabile, reacționând rapid cu multe substanțe biologice. În condiții normale de homeostazie, ROS este implicat în imunitate, homeostază și căi de transducție a semnalizării [49-50]. Cu toate acestea, atunci când antioxidanții sunt insuficienți pentru a echilibra radicalii liberi și ROS, va apărea stresul oxidativ. Acești radicali liberi pot declanșa reacții de peroxidare a lipidelor [50], precum și mutații ADN de stres oxidativ [51]. Pe măsură ce dezechilibrul continuă, stresul oxidativ poate induce într-un final apoptoza, moartea celulară programată [52-53].

Diferențele de gen în stresul oxidativ au fost observate în numeroase trialuri clinice, bărbații prezentând niveluri ale stresului oxidativ mai mari decât femeile [54-60]. Interesant este faptul că diferențele dintre sexe au fost observate la enzima NADPH oxidază (NOX) [54,61-62], care este un generator major de stres oxidativ în celule [63]. NOX este o enzimă multi-subunitate, formată din subunități catalitice legate de membrană și subunități de reglare din citosol.

În studiile fiziologice, nivelurile plasmaticice ale testosteronului pot crește stresul oxidativ și pot fi neuroprotectoare prin preconditionarea celulei împotriva deteriorării prin expuneri ulterioare la stresul oxidativ [64, 65]. Cu toate acestea, pare să existe o limită în capacitățile de preconditionare ale testosteronului. Dacă stresul oxidativ este prea mare, atunci testosteronul poate deveni dăunător.

Diferențele de gen în boala Alzheimer

Stresul oxidativ joacă un rol cheie în patogeneza bolii Alzheimer (AD) [67-68]. Într-adevăr, activitatea NOX crescută a fost legată de progresia AD și de indivizii care au trecut de la un nivel intact cognitiv la starea de demență [69-70]. Mai mult, au fost raportate asociații între homocisteină și AD. S-a dovedit că homocisteina crescută contribuie la demența și progresia AD [71-72]. Homocisteina poate crește stresul oxidativ și pierderea de celule în hipocamp (una dintre regiunile cerebrale majore afectate în AD) [73]. Riscul de AD este dublat la pacienții care au mai mult de 14 $\mu\text{mol/L}$ de homocisteină și astfel homocisteina a fost indicată ca un potențial factor de risc AD [73].

Diferențe între sexe au fost raportate în AD, în care AD afectează în mod disproporționat femeile mai mult decât bărbații, atât în prevalență cât și în severitate. Pe baza acestei diferențe mai multe studii au examinat influența estrogenului asupra AD. Atât la modelele in vivo, cât și la cele in vitro, celulele sunt protejate de estrogen de atacurile oxidative asociate cu AD [73-80], de exemplu β -amiloid și APP [80-83]. Susținând rolul estrogenului în neuroprotecție, riscul de AD crește la femeile post-menopauză [83]. Aceste studii indică faptul că estrogenul poate acționa ca un neuroprotector în AD.

Similar cu estrogenul, studiile au indicat că androgenii pot avea efecte protectoare și negative asupra AD. O astfel de variabilă care reflectă impactul negativ al androgenilor asupra celulelor este stresul oxidativ [64, 84]. Folosind probe de plasmă de la participanții la TARCC diagnosticați cu AD, s-a constatat că stresul oxidativ a crescut odată cu vârsta atât la bărbați, cât și la femei [83] în concordanță cu alte studii [72]. Interesant, s-a observat că bărbații cu AD au un nivel mai ridicat de homocisteină, utilizat ca marker pentru stresul oxidativ decât femeile cu AD și este plauzibil că testosteronul ca terapie de substituție să joace un rol important în cogniție la bărbații cu niveluri mari de stres oxidativ.

II.PARTE SPECIALĂ

5. CERCETARE CLINICĂ

5.1. Obiective

Se consideră că până la 8 din 10 dintre persoanele cu tulburări neurocognitive majore suferă de simptome polimorfe psihocomportamentale (*BPSD*).

Aceste simptome sunt împărțite în 4 clustere care includ:

- hiperactivitate: agitație, agresivitate, euforie, dezinhibiție , iritabilitate, tulburări de comportament ;
- psihoză:halucinații și idei delirante;
- tulburări ale dispoziției :depresie și anxietate și
- perturbări instinctuale :tulburări ale apetitului alimentar, tulburări hipnice sau apatie.

Ipoteza de lucru este că deficitul general de serotonină la pacienți cu tulburare neurocognitivă poate sta la baza multor dintre aceste simptome.

Antipsihoticele sunt utilizate off-label pentru acest sindrom, mai ales când sunt prezente agitația, agresivitatea și simptome psihotice, însă pot prezenta risc pentru *creșterea mortalității* , simptome extrapiramidale, tulburări metabolice sau chiar declin cognitiv datorat efectelor anticolinergice.

Datorită riscurilor asociate cu antipsihotice și a literaturii care nu susține tratamentul antipsihotice pentru BPSD, clinicienii ar putea dori să utilizeze SSRI în detrimentul antipsihoticelor. Scopul acestei lucrări a fost de a evalua modificările statusului clinic la pacientul cu tulburare neurocognitivă cu BPSD aflat pe o terapie antidementială stabilă după adăugarea în tratament al SSRI / NaSSA .

Astfel am definit *parametrii* printr-un patrat cu 4 laturi (componente):

Latura A.”AGITAȚIE” –

Latura B.”PERFORMANȚĂ”

PERFORMANȚA COGNITIVĂ și FUNCȚIONALITATE GENERALĂ
determinată –CDR-T 0-18

FUNCȚIONALITATE GENERALĂ -IADL

PERFORMANȚĂ EXECUTIVĂ , FLUENȚĂ VERBALĂ și LIMBAJ 1- LFT și
2-CFT

PERFORMANȚA COGNITIVĂ -MMSE

Latura C. ” SEVERITATE ”CGI-S

Latura D. ”DEPRESIE”- GDR-15

a.Obiective general-teoretice:

Determinarea factorilor farmacologici (SSRI /NaSSA sau angoniști NMDA) și clinici care au impact asupra BPDS și al declinului cognitiv și funcțional în cazul pacienților diagnosticați cu demență Alzheimer, demență vasculară sau demență mixtă (Alzheimer agravată vascular) cu sau fără simptome depresive .

Stabilirea modalităților prin care factorii farmacologici afectează parametrii (de exemplu agitația, fluența verbală semantică și fonemică , capacitatea mnezică și prosexică etc.) la populația de studiu.

b.Obiective practic-aplicative:

1.Stabilirea unui model de intervenție farmacologică în tulburările cognitive, bazat pe eficacitatea și tolerabilitatea agenților antidemențiali în asociere cu antidepressive (ISRS, NaSSA) sau agoniști glutamatergici NMDA în asociere cu medicamente cu proprietăți farmacologice diferite dar sinergice, cântărirea opțiunilor de rămânere pe aceeași medicație sau schimbare (switch), în funcție de particularitatea cazului (de exemplu severitatea agitației sau depresiei, tipul tulburării neurocognitive etc.).

Dacă pacienții au simptome depresive (obiectivate prin GDS >5 la V1, și în V4-la 8 săptămâni vor avea remisia simptomatologiei depresive obiectivate prin GDS≤5, vor continua antidepressivele). Dacă pacienții au GDS >5 la V1, și în V4-la 8 săptămâni nu vor avea remisia simptomatologiei depresive obiectivate prin GDS≥ 5, ei putând fi considerați respondenți dar nu remiși, aceștia vor primi memantina (switch). Dacă pacienții nu au simptome depresive având GDS<5 la V1, vor primi memantină de asemenea în V4 (switch).

2. Corelarea modificărilor tuturor parametrilor cu tipul de intervenție farmacologică și severitatea simptomatologiei.

3. Stabilirea unui model clinic de diferențiere a demenței Alzheimer versus vasculară, bazat pe anamneză- istoricul psihiatric și medical, date paraclinice, teste simple de fluență verbală

4. Stabilirea legăturii cauzale dintre depresie și cogniție la pacienții cu demența Alzheimer și demența vasculară. Din perspectiva ierarhizării obiectivelor am stabilit două categorii, conform ipotezelor cercetării enunțate în continuare.

Obiectivul principal al studiului: studiu observațional, prin care se compară beneficile inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)-sertralina, inhibitorilor selectivi de noradrenalină și serotonină -mirtazapină și a memantinei, un NMDA receptor antagonist considerat și a avea rol procognitiv în tulburările neurocognitive, ca terapie add-on a medicației antidemențiale preexistente (inhibitori de colinesterază). Participanții sunt eligibili dacă întrunesc criteriile pentru demența în boala Alzheimer, demență vasculară sau mixtă, cu simptome depresive inexistente, ușoare sau moderate, scor GDS-15 ≤ 10 . Participanții înrolați sunt neeligibili dacă sunt instabili clinic somatic sau psihiatric (de exemplu riscul de sinucidere crescut, comorbidități severe asociate) sau prezintă contraindicații pentru medicamentele utilizate. Pacienții au fost consultați în Clinica Psihiatrie a SUUMC sau ambulatoriul integrat.

Secundar - pentru a evalua eficacitatea antidepressivelor/memantinei privind:

- Funcționalitatea
- Impresie globală clinică
- Obiectivul de siguranță - evaluarea siguranței și tolerabilității antidepressivelor/memantinei în timpul tratamentului.
- stabilirea modului în care anumiți factori clinici sau sociali (de ex. suportul social sau familial, nivelul de școlarizare, modificarea simptomelor depresive ușoare) reduc responsivitatea pacienților la agenții farmacologici antidemențiali;
- stabilirea unui algoritm de evaluare a nivelului cognitiv și funcțional în populația țintă.

Analize de laborator-criterii de includere/excludere/ siguranță.

CT cerebral sau RMN (criterii de includere/excludere).

Analiza datelor se face prin SPSS software, versiunea 20, utilizând ANOVA și paired t-tests și independent t tests.

Proceduri: criteriile de includere în studiu au fost existența diagnosticului de Demență Alzheimer sau Demență vasculară la internare pentru pacienți, precum și consemnarea eventualelor comorbidități conform criteriilor DSM IV-TR și ICD-10.

Pentru toți pacienții care au îndeplinit criteriile de includere în studiu și la care s-a obținut consimțământul de participare, pentru confirmarea diagnosticului s-a efectuat evaluarea psihiatrică completă, somatică și psihologică.

5.2. Ipotezele cercetării

Cercetarea clinică prezentă se bazează pe următoarele ipoteze:

1. Evoluția *parametrilor* la pacienții diagnosticați cu TNC, diferă în funcție de tipul *agenților farmacologici* utilizați și de *durata* tratamentului.
2. Răspunsul terapeutic este influențat diferit de agenții farmacologici prin parametrii-variabilele agitație și performanță (latura A, B)
3. Severitatea globală (latura C) a simptomelor neurocognitive diferă semnificativ și se modifică în funcție de intervenția farmacologică, tip add –on:
 - a.grup memantină -durata V4-V8
 - b. grup SSRI/NASSA- durata V1-V4
 - c.grup total tratament, după 2 medicații -durata V1-V8
4. În funcție de *tipul* tulburării neurocognitive (Alzheimer sau vasculară), pacienții vor răspunde diferit la tratament.
5. În cazul asocierii depresiei ușoare sau moderate cu tulburări neurocognitive (latura D) care se va *remite după 8 săptămâni de tratament* (definite prin scoruri $GDS \leq 10$ și > 5) ,răspunsul general definit prin parametrii va fi semnificativ mai bun decât în cazul pacienților care doar raspund la tratamentul antidepresiv.
- 6.*Corelarea* variabilelor dependente A,B,C,D cu diferite variabile independente (vârsta, tipul tulburării,educație etc.)

5.3. Metodologie

5.3.1. Definirea variabilelor dependente și independente

Variabilele primare analizate în acest studiu sunt legate de severitatea simptomelor și de sub acțiunea factorilor farmacologici.

Latura A: "AGITAȚIE" CMAI-varianta scurtă are 3 subscale (14-70):

Latura B CDR-T: 0-18, evaluează performanța cognitivă și funcționalitatea generală în 6 arii.

Scorurile globale obținute la scala GDS-15 sunt clasificate astfel: 0-5 valori normale, 5- 10 depresie ușoară/ moderată, iar un scor >10 reflectă depresie severă.

Variabilele **secundare** sunt următoarele (evaluări globale ale statusului psihiatric):

Impresia Clinică Globală- Severitate (CGI-S) (de la 1 la 7);

Evaluarea funcției cognitive prin scala MMSE, cu scoruri de la 0 la 30;

IADL: 0-8;

Testarea fluenței verbale, testele CFT și LFT.

Elementele legate de monitorizare a tolerabilității terapiei farmacologice: greutatea corporală și BMI -indicele de masă corporală, circumferința taliei, intervalul QTc, valorile tensiunii arteriale sistolice și diastolice. Variabilele dependente sunt, prin urmare, scorurile de evaluare a severității agitației și depresiei, a performanței cognitive și funcționalității generale, performanței executive, fluenței și limbajului, a duratei tratamentului. Variabilele **independente** sunt constituite în principal de clasele de agenți farmacologici administrați, dar și de tipul tulburării neurocognitive, prezența sau absența diagnosticului de tulburare depresivă severă ca și comorbiditate în analizele secundare.

5.3.2 Proprietățile lotului studiat

Criteriile de includere și excludere din această cercetare descrise în continuare au fost evaluate la vizita inițială și au stat la baza formării lotului de studiu.

Criteriile de includere: sunt îndeplinite criteriile DSM IV-TR pentru stabilirea diagnosticului de demență, AD și VD și totodată criteriile clinice după NINDS și ADRDA (National Institute of Neurologic Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association)[1]

Examenul MMSE inițial la screening este de 12-26.

Examinarea imagistică CT/RMN coroborată cu scorul Hacinski se consideră că evidențiază:

-pentru AD: atrofie temporală medială plus scor Hacinski al ischemiei ≤ 4

-pentru VD: scor Hacinski ≥ 7

- pentru demențele mixte scor Hacinski =5 sau 6.

Pacienții cu demență vasculară au prezentat documentație de istoric de AVC.

Pacienții și-au exprimat consimțământul informat înaintea efectuării oricărei proceduri legate de acest studiu. Limita minimă de vârstă la includere a fost de 55 de ani, fără o limită maximală a vârstei.. Scorul GDS la includere maxim 10, corespunzând unei depresii de intensitate minime sau moderate. Scorul CGI-S este de minim 3 (severitate ușoară a simptomatologiei globale). Pacienții nu iau mai mult de 1 inhibitor de acetilcolinesterază, tratament utilizat continuu de minim 2 luni prior V0 și nu primesc în prezent la includere tratament cu memantină.

5.3.3. Instrumente utilizate: GDS-15, CDR-T ,IADL,MMSE,CGI-S., testele de fluentă verbală (semantică și fonemică sau fonologică **CFT** și **LFT**).Pentru monitorizarea tolerabilității medicației antidepresive și antidemențiale s-au folosit determinări ale greutateii corporale, circumferinței taliei, înălțimii, intervalului QTc, TAS și TAD în clinostatism.

5.3.4. Programul de evaluări în cadrul vizitelor

Monitorizarea se va face în săptămânile 0, 2, 4, 8, 12, 16 (V1-V6)

Medicația se administrează începând cu ziua efectuării primei vizite, în mod deschis și include *rămânerea* pe aceeași medicație antidemențială administrată înainte.

Se optează pentru două antidepresive-sertralina sau mirtazapina considerate adecvate profilului fiecărui pacient). Durata de administrare este de 8 săptămâni (S0-S8).După cele 8 săptămâni, antidepresivele vor fi discontinue iar pacienții pot opta pentru suplimentarea medicației cu memantină pentru următoarele 8 săptămâni (S8-S16).

5.3.5. Aspecte de bioetică

Toți pacienții au participat pe baza consimțământului liber exprimat anterior primelor investigații efectuate legate de prezenta cercetare clinică. Confidențialitatea datelor a fost asigurată pe toată durata studiului. Terapia medicamentoasă a fost administrată conform ghidurilor naționale și internaționale de tratament al BPSD [21,22] și cu respectarea indicațiilor din RCP-urile antidepresivelor respective și respectiv a

agoniștilor glutamatergici. Nu au fost folosite metode invazive și nu s-au prelevat probe de sânge speciale pentru prezentul studiu. Nu au existat conflicte de interese.

5.3.6. Prelucrarea statistică

.Analiza primară a eficacității se bazează pe schimbarea scorurilor CDR, CMAI, la vizita 4 față de vizita inițială, iar apoi schimbarea scorurilor CDR, CMAI la vizita 6 comparativ cu vizita 4 și vizita inițială. O a doua analiză a eficacității se face pe baza scorurilor CGI-S. Sunt incluse și analize ale altor variabile precum LFT, CFT, MMSE și GDS-15. Analiza subgrupului pacienților cu scoruri GDS sub 5 este realizată conform ipotezelor cercetării, în scopul verificării unei diferențe în responsivitatea la antidepresive față de cei care au valori > 5 și < 10 .

Metoda de procesare a datelor în ceea ce privește analiza modificărilor variabilelor dependente laturile A, B, C, D (conform parametrilor) în funcție de acțiunea agenților farmacologici a fost testul t pentru eșantioane dependente, $df=30$ (36), rezultatul fiind raportat la un prag de semnificație $\alpha=0.05$ bilateral.

Impactul agenților farmacologici add-on (sertralina sau mirtazapina, apoi memantina) pe durata tratamentului asupra laturilor A, B, C, D a fost evaluat folosind ANOVA unifactorială, $df=30$, $p<0.05$ bilateral.

Testul de asociere Pearson a fost aplicat pentru verificarea legăturii dintre A, B, C, D (pe scală continuă) și: severitatea BPDS (1), cogniție, funcționalitate (2), severitatea bolii (3), severitatea depresiei (4) plus toate corelațiile vârstă/tipul demenței, variabila timp etc.

A fost realizată o analiză secundară la pacienții cu tulburare neurocognitivă și tulburare depresivă asociată care au avut în S8 depresia remisă și au menținut antidepresivul , comparativ cu cei care au avut doar răspuns sau nu aveau patologie depresivă, folosind testul t pentru eșantioane independente, $df=36$, $\alpha=0.05$, bilateral.

5.4. REZULTATE

5.4.1. Proprietățile lotului de studiu

La realizarea cercetării au participat un număr de 37 subiecți, care prezentau următoarele caracteristici demografice: 13 subiecți (35.1%) erau de sex masculin, iar 24 (reprezentând 64.9%) de sex feminin.

Distribuția pe sexe este în favoarea sexului feminin, cu un raport femei/bărbați de aproximativ 2:1.

În populația generală se admite un raport ușor supraunitar după variabila "sex" (femei/bărbați) în cazul prevalenței tulburărilor neurocognitive, femeile având speranța de viață mai mare [23]

După variabila "vârstă" se înregistrează următoarea structură a lotului de studiu: din totalul pacienților incluși în studiu cei mai mulți erau incluși în intervalul de vârstă 71-75 de ani (n=12), urmați fiind de cei cu vârste cuprinse între 76 și 80 de ani (n=6), cei cu vârste de peste 80 ani (n=5) și respectiv pacienții cu vârste 60 de ani (n=4). De asemenea distribuția în funcție de tipul tulburării neurocognitive este foarte echilibrată – Fig 5. 1.

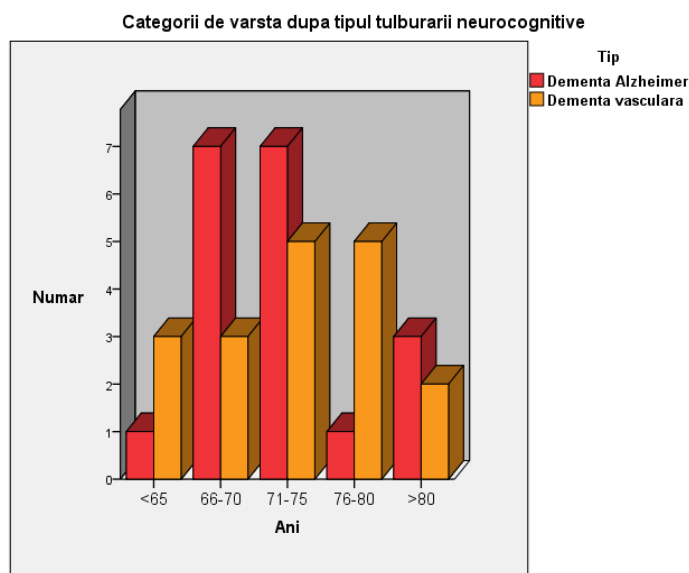


Fig 5.1. Categorii de vârstă după tipul tulburării neurocognitive

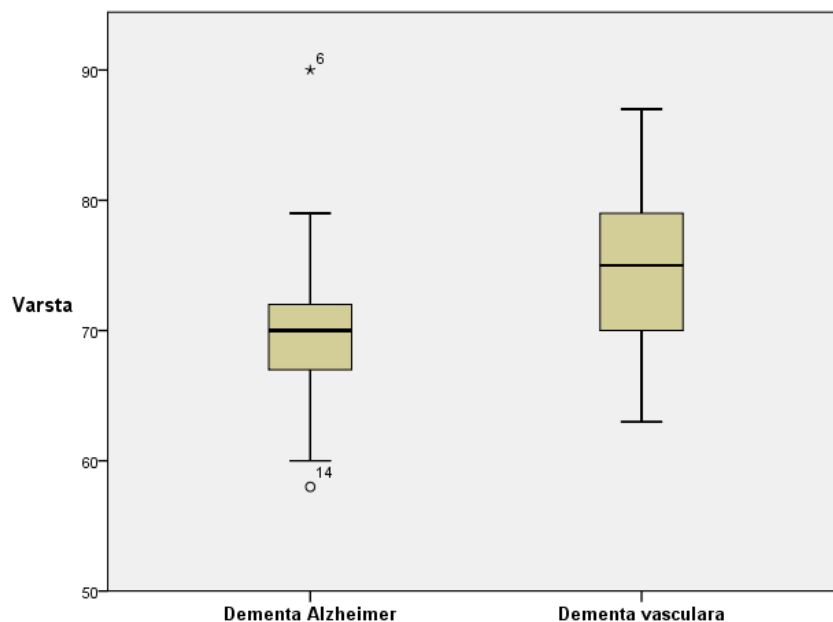
Distribuția vârstei este normală, cu o medie de 72.22 ani, mediana de 71.00, Std. Deviation (SD) 7.269, vârsta minimă de 58 de ani și cea maximă de 90 de ani. Percentilele arată următoarea stratificare : 25 -67.00, 50-71.00, 75-77.00.

După mediul în care se află domiciliul actual al pacientului: raportul mediu urban/rural este aproape unitar, pacienții aflați în mediul urban fiind foarte puțin mai numeroși (51.4%-19 pacienți).

- După tipul afecțiunii neurocognitive, raportul DA/DV este aproape unitar, pacienții fiind în număr aproape egal (51.4%-19 pacienți având DA).

- Interesant este faptul că pacienții au prezentat aceleași caracteristici de bază, deci distribuția este uniformă, la vizita 1 (săptămâna 0)

-în al doilea rând se poate observa distribuția mediilor vârstei în Fig 5.2



Distributia mediilor varstei in cele tipuri

După nivelul de educație se remarcă următoarea structură a lotului : media numărului de clase este 10.43, media 8.00 și SD 4.688. Valoarea minimă este 4 iar cea maximă este 17. Percentilele sunt: 25-8.00 ,50-8.00 ,75-16.00.

Ca nivel de pregătire educațională s-a constatat că majoritatea pacienților proveneau din categoria celor cu un nivel inferior (școală primară sau gimnaziu), urmați de cei cu un nivel mediu (liceu sau școală profesională), iar 29.7% (fiind în număr de 11

pacienți și reprezintă aproape o treime din participanți) aveau studii de tip facultate/colegiu sau postuniversitare.

Nivelul educațional-numărul de ani de școală în funcție de tipul demenței se observă în Fig.5.3

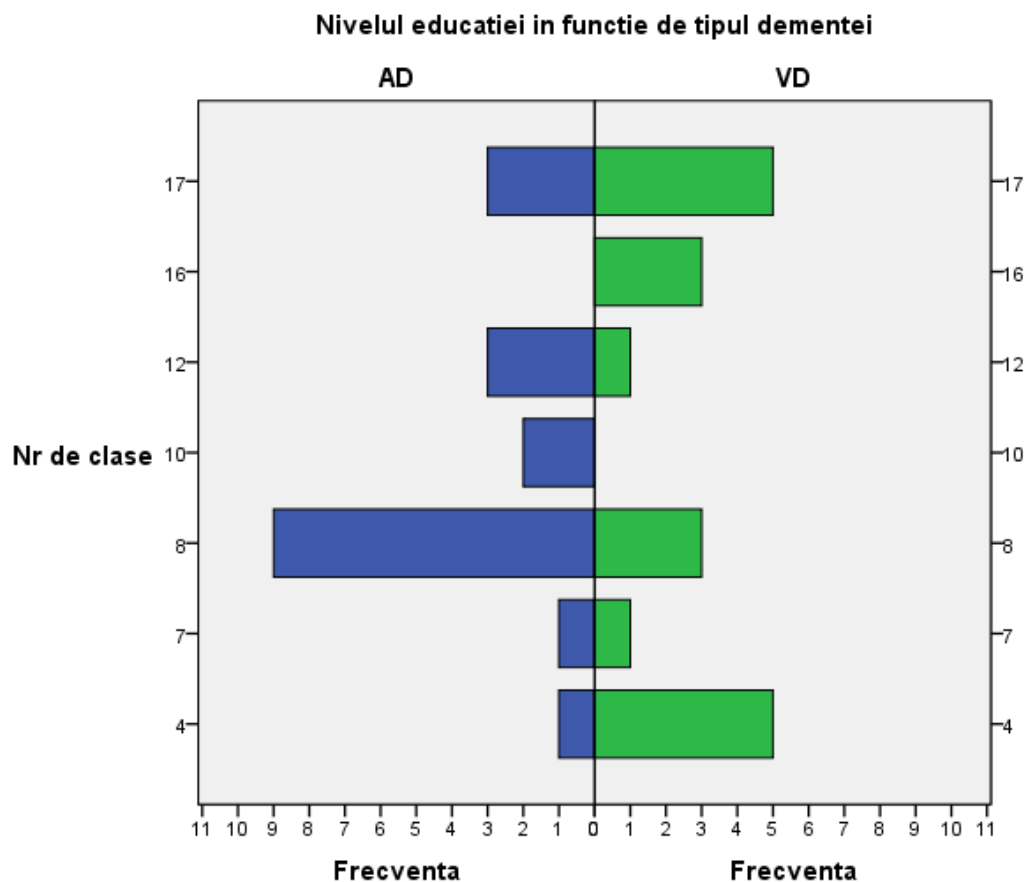


Fig.5.3.Nivelul educațional în funcție de tipul demenței

Din punct de vedere al variabilelor clinice detectate la prima vizită se observă următoarele:

- pacienții erau în tratament de minim 4 săptămâni, pe doze stabile de donepezil, rivastigmină și galantamină în doze conform RCP.

- pacienții aveau până la 2 tratamente anterioare și doar o minoritate a subiecților (7 pacienți-18.9 %) erau pentru prima oară diagnosticați cu TNC.

-scorurile medii ale MMSE/ CDR corespund unei severități moderat-ușoare, dar valorile extreme arată includerea în studiu a pacienților a tuturor formelelor de demență, exceptând cea severă;

- cu *coexistența tulburărilor depresive* la 29/37 dintre pacienți evaluați (8 pacienți reprezentând 21,6%) nu prezentau simptome depresive;

-scorurile CGI-S la V1 corespund scorurilor de severitate a TNC, având valoarea medie de 4.30, minim 3, maxim 6, SD 1.077.

-indicatorii de siguranță, respectiv parametri fiziologici, au valori medii în limite normale, chiar dacă se înregistrează și valori extreme, congruente cu diagnosticele comorbide.

Distribuția lotului de studiu în funcție de parametri demografici și de variabilele clinice inițiale se regăsește în Tabelul 5. 2.

Tabel 5.2. Distribuția lotului de studiu în funcție de parametri demografici și de variabilele clinice inițiale

Caracteristicile lotului de studiu în funcție de parametri demografici de variabilele clinice inițiale de baza

	Minimum	Maximum	Medie	Std. Deviation
Varsta	58	90	72.22	7.269
Educatie (nr clase)	4	17	10.43	4.688
Scor MMSE initial S0	12	25	20.68	3.859
Scor CDR initial S0	3.0	11.0	5.716	2.6603
Scor CGI-S S0	3	6	4.30	1.077
Scor GDR S0	1	10	6.59	2.608
Scor CMAI S0	19	42	31.11	5.130

Clasele farmacologice utilizate în cadrul acestui studiu clinic au fost:

Săptămânile S0-S8 antidepresivele:

- 1.ISRS –sertralina (1)
2. NaSSA- mirtazapina (2)

Săptămânile S8-S16:

- 3.antagoniști glutamatergici NMDA-memantina (3)

Cifrele absolute indică următoarea stratificare:

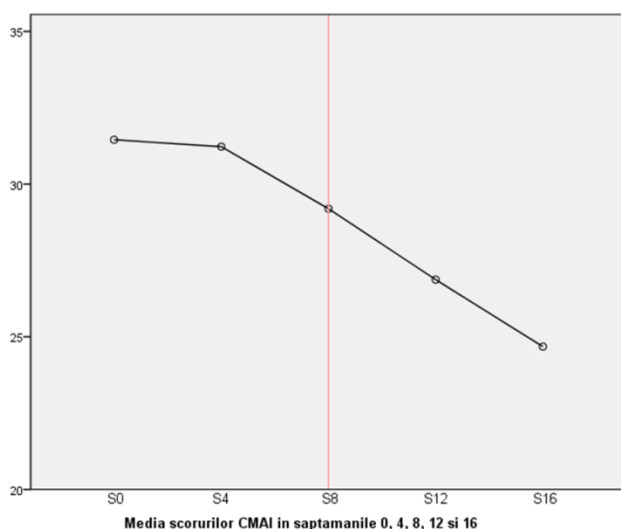
Dintre 37 pacienți, au primit sertralină 26 pacienți, iar 11 dintre pacienți au urmat tratament cu mirtazapină.

Referitor la dozele maxime primite de pacienți, acestea au fost: sertralină 100 mg/zi, mirtazapină 30 mg/zi și memantină 20 mg /zi.

La finalul săptămânii 7, antidepresivele vor fi discontinue în maxim 3 zile, iar apoi după oprirea completă se va iniția memantină 5 mg la începutul săptămânii 8 care se va crește treptat conform RCP în săptămânile următoare până la finalul studiului.

5.4.2 Evoluția scorurilor agitației CMAI sub tratament –latura A

S-a utilizat testului t pentru eșantioane dependente, la o valoare alfa=0.05 bilateral, df=30. Datele obținute arată diminuarea agitației generale mai puțin sub acțiunea antidepresivelor la vizita 4- S8 față de vizita inițială V1-S0 decât sub acțiunea memantinei, mediile fiind $\Delta\text{CMAI}1$ și respectiv $\Delta\text{CMAI}2$ fiind de -2.2581 și respectiv -4.5161 (SD=3.56808 și se=0.64085 și respectiv SD 5.12426, se=0.92034). Reducerea a fost semnificativă statistic, cu o diferență a mediilor de 2.25806, SD=5.17022, sem=0.92860, p=0.021, iar t=2,432. Mărimea efectului (d Cohen) calculată $d=t/\sqrt{n}$, n=31 a fost de 0,43, ceea ce reprezintă o valoare modestă deci mărimea efectului este mică. Ceea ce este interesant este scăderea liniară în timp a scorului agitației generale și răspunsul mai bun în partea a doua a tratamentului conform Fig 5.4.:



5.4.3 Evoluția funcției cognitive sub tratament (latura B)

Evoluția scorurilor MMSE a fost realizată prin testul t perechi în săptămânile S8 și S16 în funcție de tratament, variabilele fiind diferențele MMSE (S8-S0) $\Delta 1$ și $\Delta 2$ (S16-S8) la n= 31 pacienți.

S-a utilizat testului t pentru eșantioane dependente, t –paired test la o valoare alfa=0.05 bilateral, df=30. Datele obținute reflectă o reducere a acestui scor mai mult sub acțiunea antidepressivelor la vizita 4 față de vizita inițial V0 decât sub acțiunea memantinei, mediile $\Delta 1$ și respectiv $\Delta 2$ fiind de -0.52 și respectiv 0.06. Reducerea a fost semnificativă statistic , cu o medie= -0.581, sd=1.177 , p=0.01, iar t= -2,747. Mărimea efectului (d Cohen) calculată $d=t/\sqrt{n}$, n=31 a fost de - 0,493, ceea ce reprezintă o putere medie la limita inferioară. Longitudinal în primele 6 săptămâni, scorul general se înrăutățește ca mai apoi să se stabilizeze.

5.4.4. Evoluția scorurilor CDR

De asemenea s-a utilizat testului t pentru eșantioane dependente, t–paired test la o valoare alfa=0.05 bilateral, df=30. Datele obținute reflectă o reducere a acestui scor mai mult sub acțiunea antidepressivelor la vizita 4 – S8 față de vizita inițială V1-S0 decât sub acțiunea memantinei, mediile $\Delta CDR1$ și respectiv $\Delta CDR2$ fiind de -0. 2097 și respectiv -0. 0484(SD 0.461 și 0.50588). Reducerea nu a fost semnificativă statistic , dar cu o diferență a mediilor -0.16129, sd=0.79987, p=0.2, iar t= -1,123.

5.4.5 Evoluția performanței executive, fluenței verbale și al limbajului și funcționalității generale - scorurile LFT, CFT și IADL.

De asemenea s-a utilizat testului t pentru eșantioane dependente, la o valoare alfa=0.05 bilateral, df=30. Datele obținute reflectă o îmbunătățire mai mică sub acțiunea antidepressivelor la vizita 4- S8 față de vizita inițială V1-S0 decât sub acțiunea memantinei, diferențele mediilor LFT, CFT și IADL fiind de 0.161, 0.03 și respectiv 0.29 în favoarea memantinei. Reducerea nu a fost semnificativă statistic .

5.4.6 Evoluția severității scorurile CGI-S (latura C)

De asemenea s-a utilizat testului t pentru eșantioane dependente, la o valoare alfa=0.05 bilateral, df=30. Datele obținute reflectă o îmbunătățire a funcționalității prin reducere a acestui scor mai mult sub acțiunea antidepressivelor la vizita 4- S8 față de vizita inițială V1-S0 decât sub acțiunea memantinei, mediile $\Delta CGI-S1$ și respectiv

Δ CGI-S2 fiind de -0.65 și respectiv -0.3 (sd=0.608 și respectiv 0.315). Reducerea a fost semnificativă statistic, cu o diferență a mediilor de -0. 613, sd=0.761, sem 0.137, p=0.00, iar t= -4,487. Mărimea efectului (d Cohen) calculată $d=t/\sqrt{n}$, n=31 a fost de - 0,80 , ceea ce reprezintă o valoare foarte mare deci o putere superioară. Longitudinal în primele 8 săptămîni, funcționalitatea se îmbunătățește ca apoi să se stabilizeze în următoarele zile până în săptămîna 16.

5.4.7. Evoluția scorurilor de severitate a *depresiei* sub tratament în funcție de *tipul tulburării neurocognitive*

1.6 dintre cei 37 de pacienți au obținut remisia (16, 21%)

2. pacienții care au răspuns sunt cei care au avut scorul GDS-15 la 8 săptămîni $\leq 50\%$ din scorul GDS-15 în săptămîna 0 au fost considerați respondenți. Aceștia sunt în număr de 10 pacienți (6 dintre aceștia fiind complet remiși). Cei 6 au continuat antidepressivele până la finalul studiului .

Conform tabelului 5.4 Respondenții la antidepressive în funcție de tipul tulburării neurocognitive la momentul S8 (Anexa 2) s-a utilizat testul Fisher iar p=0.269 este nesemnificativ, graficul arătând un răspuns mai bun în DV decât în DA.

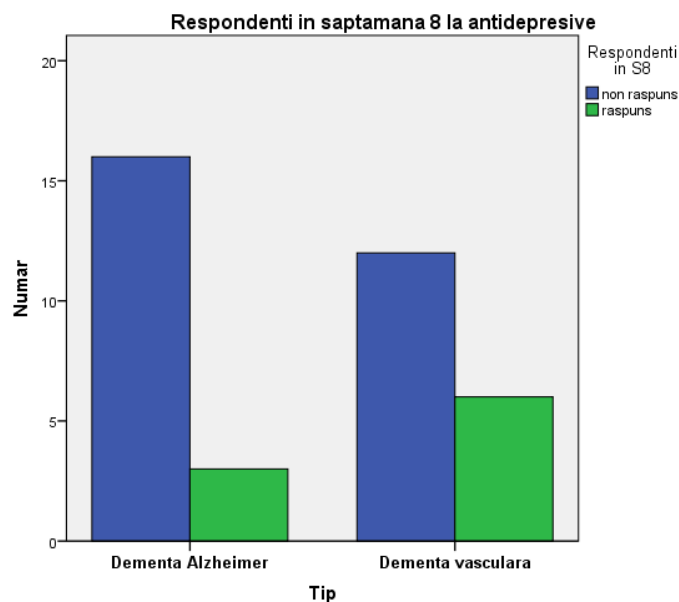


Fig 5.5 Respondenții la antidepressive în funcție de tipul tulburării neurocognitive la momentul S8.

Prin urmare, pentru DA “riscul de răspuns” va fi $3/19 = 0,157\%$, pentru 100 persoane tratate, 15 persoane răspund la tratament iar “cota de răspuns” $3/16 = 0,18$, adică

pentru fiecare 100 persoane tratate care nu răspund la tratament, 18 persoane vor răspunde.

Pentru DV riscul de răspuns $6/18=0,33\%$ adică pentru fiecare 100 de persoane tratate, 33 de persoane vor răspunde la tratament, iar cota de răspuns va fi de $6/12=50\%$ adică pentru fiecare 2 persoane tratate care nu răspund la tratament, una va răspunde.

Raportul cotelor va fi $(3/16)/6/12=0,09$, care ne arată că pentru fiecare persoană care nu răspunde, numai o mică proporție din pacienții cu demență vasculară va răspunde în plus la tratament, cu 9 % mai mult față de cei cu Alzheimer.

3. dintre cele 2 grupuri respondenții/fără depresie asociată -31 pacienți.

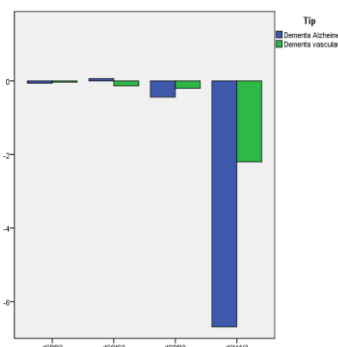
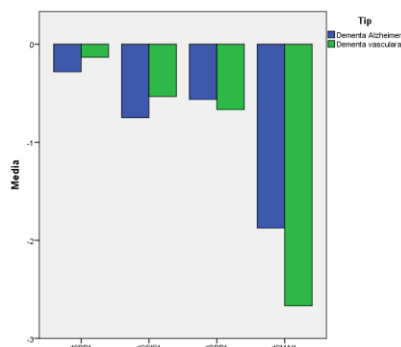
Analiza scorului GDS global în cazul pacienților din populația ITT a fost realizată prin metoda testului t pentru eșantioane dependente, la o valoare $\alpha=0.05$ bilateral, $df=30$. După cum ne așteptăm datele obținute nu reflectă diferențe între grupurile de tratament mai ales că pacienții cu patologie depresivă remisă au continuat antidepresivele și deci nu au fost analizați. Cu toate acestea există o diferență între grupuri -0.6129 versus -0.3226, cu o diferență a mediei de -0.29032, $SD=1.18866$, $se=0.21349$, $t=-1.36$, iar $p=0.184$ nesemnificativ statistic.

Fig 5.6 Diferențe ale răspunsului clinic ai parametrilor agitației, performanței cognitive generale în funcție de tipul tulburării neurocognitive (DA sau DV)

În primele 8 săptămîni

și

Următoarele 8 săptămîni



Se poate observa răspunsul mai bun cu scăderea scorului agitației din AD în săptămânile 8-16 față de DV, statistic semnificativ $p=0,012$. În primele 8 săptămîni, acțiunea antidepresivelor a determinat o scădere mai mare a agitației în demența vasculară.

5.4.8. Analiza efectului terapiei antidepresive asupra scorurilor GDS-15 la pacienți în primele 8 săptămâni (S0-S8)

În cazul asocierii depresiei ușoare sau moderate cu tulburări neurocognitive (**latura D**) care se va *remite după 8 săptămâni de tratament*, (definite prin scoruri $GDS \leq 10$ și > 5) s-a urmărit dacă răspunsul general definit prin parametrii CMAI, CDR, MMSE, CGI-S va fi semnificativ mai bun decât în cazul pacienților care doar răspund la tratamentul antidepresiv sau nu au simptome depresive la includere.

Răspunsul la tratament a fost definit în cadrul acestei cercetări astfel: scăderea scorului global GDS-15 $\geq 50\%$ față de nivelul inițial; Remisiunea a fost definită prin scăderea scorului GDS-15 total sub 5. Prin urmare, conform dihotomizării pacienții au fost divizați în 2 grupuri: “grup remiși” și “grup respondenți”.

Rezultatele arată că nu există diferențe statistice între valorile CMAI, CDR, MMSE, CGI-S la pacienții cu simptomele depresive remise la 8 săptămâni față de respondenți, probabil din cauza numărului redus de remiși, dar se observa îmbunătățirea scorurilor.

5.4.9 Analiza diferențelor între grupuri privind *modificarea agitației* (CMAI) în funcție de *tipul* tulburării neurocognitive, *tratament și durată* (a fost analizat inclusiv efectul total V0-V16 după cele 2 tratamente)

Astfel se regăsesc 3 grupuri definite:

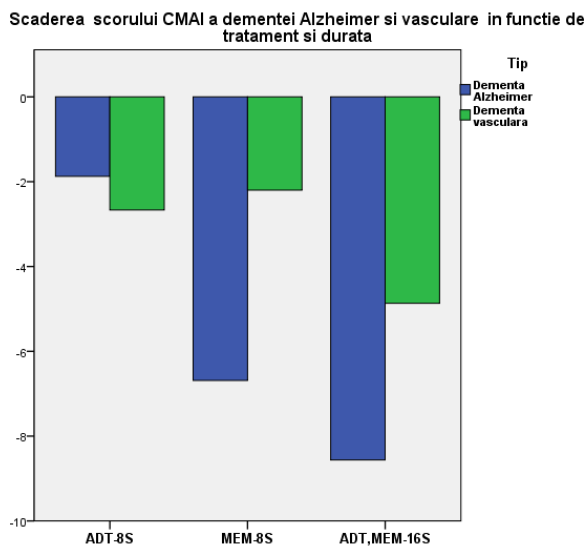
1 ANTIDEPRESIVE cu durată 8 S (săptămâni) -grup ADT

2.MEMANTINA cu durată 8 S- grup MEM

3.tratamentul 1 apoi 2 cu durată de 16 S -grup ADT+MEM

S-a utilizat testul ANOVA unifactorial pentru cele 3 loturi, cu pragul de semnificație statistică $\alpha=0.05$ bilateral. Se observă existența unor diferențe între acțiunea agenților farmacologici pe anumite dimensiuni simptomatologice (factori) care, chiar dacă nu ating nivelul de semnificație, indică un trend favorabil pentru un tratament în raport cu altul. Toate analizele au urmărit detectarea diferențelor semnificative între agenții farmacologici indiferent de variabila dependentă urmărită. S-a urmărit definirea valorii F, precum și a valorii η^2 în scopul identificării proporției influenței variabilei independente din fluctuația variabilei dependente.

Conform graficului se poate observa scăderea scorului CMAI în demența Alzheimer și vasculară în funcție de tratament și durată în cele 3 grupuri comparate 1, 2 și respectiv 3. Fig 5.7:



S-a observat că diferența statistică este evidentă în săptămânile 8-16 după tratamentul cu memantină, la finalul acestuia scăderea agitației din demența Alzheimer fiind superioară celei vasculare, semnificativ statistic conform tabelului 5.7 Descrierea parametrilor-Scăderea scorului agitației (CMAI) a dementei Alzheimer și vasculare în funcție de tratament și durată $F=7.15$, $p=0,012$ semnificativ statistic.

5.4.10. Evoluția aderenței terapeutice

Pentru a corobora autoraportarea tratamentului administrat cu date obiective, a fost utilizat interviul clinic pentru a observa tolerabilitatea și aderența. Discontinuari prin retragerea consimțământului informat, lipsă de complianță sau tolerabilitate redusă a fost de 7% (3 pacienți).

5.4.11. Evoluția parametrilor de tolerabilitate și siguranță

Greutatea corporală medie s-a modificat pe durata studiului într-o mică proporție (73.35 vs. 43.93), pacienții tratați cu mirtazapină luând în greutate (2.2 kg), iar cei care au primit sertalină și memantină au scăzut în greutate (1.2, respectiv 1.1 kg). Diferențele nu sunt semnificative, dar indică un trend ascendent, respectiv descendent, constant, pe toată durata rămânerii în studiu a pacienților.

IMC a înregistrat variații proporționale cu schimbările greutății corporale, fără a atinge pragul de semnificație stabilit $\alpha=0.05$. Circumferința taliei s-a modificat în sens ascendent în cazul loturilor care au primit mirtazapină (+1.6cm), respectiv descendent la cei tratați cu ISRS sau memantină (-0.5cm , -0.7 cm).

Mărimea intervalului QTc a fost oscilantă sub tratamentul farmacologic, cu o valoare finală de 429.7 comparativ cu o valoare inițială de 427.3, arătând o creștere ușoară fără un impact semnificativ statistic. Testul ANOVA unifactorial nu detectează însă diferențe între agenții farmacologici administrați.

În funcție de clasa de medicație administrată, cele mai multe efecte adverse ușoare și moderate raportate au fost :cefaleea (7), senzația de greață/gura uscată (5), căderi (2), diaree/constipație (4), anxietate (3), insomnie (3), vertij (6), fatigabilitate (6), somnolența (8).

5.4.12. Corelații între parametrii psihometrici și clinici monitorizați în funcție de variabila timp și tipul tulburării neurocognitive

S-a aplicat testului de corelație Pearson, cu nivel de semnificație $\alpha=0.05$ bilateral, $df=36$ pentru calcularea coeficienților de determinare r , la momente de timp diferite S0, S8 și S16. Corelațiile următoare sunt semnificative statistic, dar puterile sunt scăzute, mărimea efectului fiind mică.

La momentul inițial S0:

- Tipul demenței este corelat cu scorul CDR, CMAI , $r = -0,327$ și respectiv $r=-0,459$, pacienții cu demență vasculară având o medie mai mică a valorilor, dar mai mare a scorului IADL, $r= 0.475$, deci prezentau mai puțină agitație și mai puține abilități funcționale.

- După cum era de așteptat din stratificarea mediilor vârstei în funcție de tipul demenței, după vârsta înaintată crește probabilitatea diagnosticării demenței vasculare în detrimentul Alzheimer, în studii largi acest efect nu este văzut, AD fiind preponderentă.

- Pacienții cu nivel educațional ridicat (număr de clase) vor avea mai bune abilități expresive și de limbaj, $r = 0.490$ și $r=0.397$.

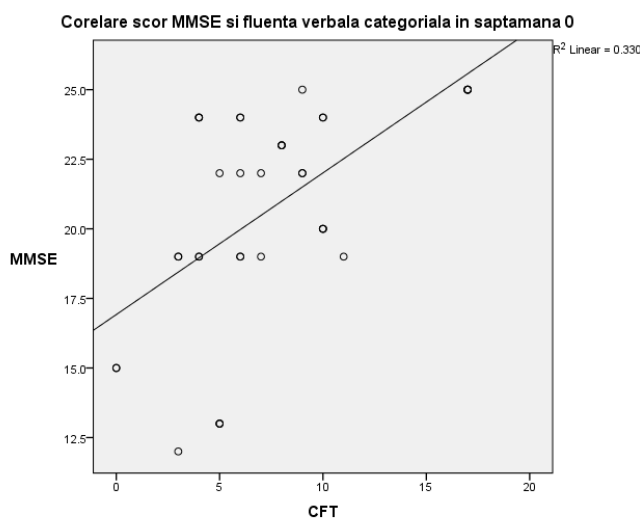
- Pacienții cu scor mare MMSE vor avea mai multe abilități cognitive de limbaj semantic (fiind corelat doar cu CFT și nu cu fluența fonemică LFT), și cum era de

așteptat un scor al agitației scăzut și o mai bună funcționare globală, scorul CDR fiind scăzut, inclusiv prin scorul IADL și totodată un index al severității scăzut al afecțiunii CGI-S.

- CDR inițial corelat negativ cu tipul demenței, abilitățile de limbaj și activitățile zilnice (paradoxal), și cu MMSE și respectiv pozitiv cu agitația, însă efectul este mic.

- Fluența fonemică LFT este corelată cu cea semantică CFT și cu nivelul educațional. IADL este corelat cu tipul demenței, scorul fiind mai mare în demența vasculară.

- Foarte interesant este faptul că *respondenții din săptămâna 8* sunt corelați pozitiv cu numărul de clase și fluența semantică CFT și respectiv negativ cu agitația, adică deci cei care au șanse să răspundă la antidepresive au un nivel educațional mai bun și abilități verbale semantice mai bune ($r=0.424$, $r=0,361$) și totodată un nivel mai mic al sindromului de agitație ($r=-0.373$)- Fig5.8. :



În săptămânile S8 și S16, nu apar corelații semnificative statistice, cu excepția momentului din săptămâna 16, la finalul tratamentului cu memantină, unde cele două fluente verbale, semantică și fonemică prezintă creșteri sinergice ($r=0.534$), iar îmbunătățirea funcționalității CDR corelează numai cu fluența semantică (categorială) CFT ($r=-0,347$), conform graficelelor -Fig 5.9 și Fig 5.10

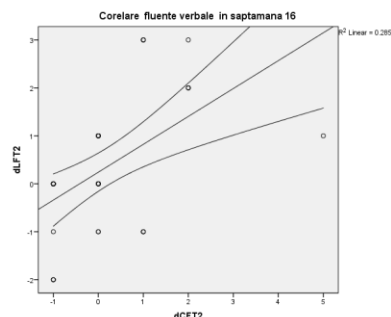


Fig 5.9.

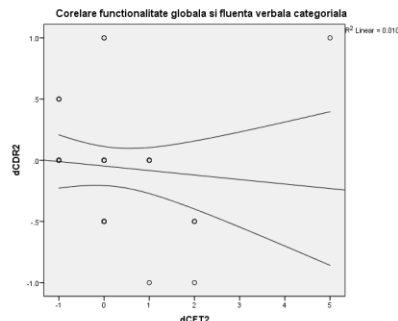


Fig 5.10.

5.5.Contribuții personale și concluzii

Având în vedere rezultatele menționate mai sus, analiza obiectivelor cercetării arată astfel:ameliorarea BPSD la pacienții diagnosticați cu tulburare neurocognitivă în boala Alzheimer și vasculară se bazează pe o serie de factori importanți, a căror contribuție a fost demonstrată în această lucrare:

- (1) efectuarea tratamentului farmacologic
- (2) administrarea inhibitorilor de colinesterază pe toată durata studiului (de minim 5 luni), cu recomandarea de menținere a terapiei farmacologice
- (3) monitorizarea simptomatologiei în toate domeniile(A,B,C,D) în vederea obținerii răspunsului terapeutic(sau chiar remisieii unor sindroame, de exemplu depresia), iar dacă nu este posibil, ameliorarea simptomatologiei și prevenirea complicațiilor trebuie prioritizate
- (4) detectarea și rezolvarea efectelor secundare ale medicației
- (5) monitorizarea aderenței terapeutice (derivată din modul în care pacientul percepe tolerabilitatea și eficacitatea tratamentului curent, suportul familial și social existent)

Reducerea simptomatologiei depresive la pacienții în vârstă de minim 55 de ani diagnosticați cu DA și DV, corelată cu administrarea terapiei antidepresive la 16,21% din pacienții care obțin remisia. Raportul cotelor de răspuns este 0,09 , care ne arată că pacienții cu demență vasculară vor răspunde cu 9 % mai bine la tratament față de cei cu Alzheimer.

Efectul de diminuare a agitației generale sub acțiunea memantinei este mai bun decât sub acțiunea antidepressivelor, aceasta datorându-se probabil și datorită factorilor multipli de tratament implicați.

Evoluția funcției cognitive este superioară în prima parte a tratamentului sub acțiunea antidepressivelor față de memantină, iar scăderea severității bolii fiind de asemenea semnificativă statistic în favoarea antidepressivelor ($p < 0.01$).

Cu privire la diferențe între grupuri privind modificarea agitației (CMAI) în funcție de tipul tulburării neurocognitive, tratament și durată, s-a observat că diferența statistică este evidentă în săptămânile 8-16 după tratamentul cu memantină, la finalul acestui tratament scăderea agitației din demența Alzheimer fiind superioară celei vasculare ($p = 0,012$); trendul general fiind de scădere a agitației după fiecare tratament inclusiv cumulativ pentru fiecare tip de demență.

- Pacienții cu nivel educațional ridicat (număr de clase) vor avea mai bune abilități expresive și de limbaj, deci un prognostic mai bun . Pacienții cu scor mare MMSE vor avea mai multe abilități cognitive de limbaj semantic (nu fonemic) și cum era de așteptat un scor al agitației scăzut și o mai bună funcționare globală. Testele fluenței verbale sunt simple de utilizat și pot prezenta un plus în evaluare în coroborarea cu celelalte instrumente clinice și paraclinice.

Acest studiu a arătat că sertralina, un reprezentant emblematic pentru ISRS-uri, este bine tolerată și are puține efecte adverse. Atunci când unele proprietăți nu sunt de dorit o altă bună opțiune o reprezintă clasa Nassa –mirtazapina (de exemplu un pacient cașectic, cu tulburări hipnice, fără altă medicație cu proprietăți anticolinergice)

În acest studiu chiar dacă nu sunt diferențe semnificative între agenții utilizați, ci doar tendințe- de ex. mirtazapina are o tolerabilitate mai bună decât sertralina, fapt reflectat printr-o aderență terapeutică superioară.

Obiectivul primar, adică beneficiile tratamentului cu SSRI/NASSA , antagoniști glutamatergici NMDA ca terapie suplimentară la inhibitorii colinesterazei sunt în corelație cu reducerea severității simptomelor depresive, a agitației și creșterii funcționalității globale la pacienții în vârstă de minim 55 de ani diagnosticați cu tulburări neurocognitive (DA,DV) și stabilirea unui algoritm de evaluare a parametrilor enunțați

în eșantionul țintă, a fost atins, prin determinarea corelației parțiale dintre variabile și a validării implicite a algoritmului de monitorizare propus.

În ceea ce privește îndeplinirea obiectivelor secundare se constată următoarele:

-impactul efectelor secundare ale medicației antidepressive/memantină asupra aderenței terapeutice este nesemnificativ statistic, cu toate acestea este imperios necesar ca pacienții să fie monitorizați de către aparținători/ îngrijitori pentru o mai bună aderență terapeutică sau decelarea posibilelor complicații , de multe ori cu caracter medical, suportul psihologic fiind benefic în acest caz;

-stabilirea modului în care anumiți factori clinici, de exemplu comorbiditățile somatice (AV>AD), severitatea depresiei sau sindromul de agitație psihomotorie, numărul episoadelor depresive, fluența verbală, nivelul educațional etc. reduc responsivitatea pacienților cu TNC la agenții farmacologici a fost prezentată în rezultate.

Atunci când beneficiile cognitive sunt reduse, iar conduita trebuie să fie evitarea polipragmaziei. O limită a acestei lucrări este numărul redus de pacienți, puterea statistică crescând cu loturile mari.

În literatura de specialitate , datele sunt contradictorii în ceea ce privește prescrierea de antidepressive în TNC chiar atunci când BPSD este important, cheia de boltă reprezentându-l consensul unilateral în limitarea utilizării antipsihoticelor și în general a polipragmaziei . Această lucrare arată o îmbunătățire parțială și stratificată a unui număr limitat de pacienți, iar crearea unui profil clinic al pacientului tipic, ne poate conduce la practicarea unei profesii medicale personalizată adaptată la nevoile geriatrice din practica curentă.

În prezent numai tratamentul simptomatic pe termen scurt este disponibil. Deși există cercetare continuă în domeniu în această zonă, este nevoie de o dinamică exponențială a cercetării. Procesele includ:

- cercetarea fundamentală a fiziopatologiei bolii și ai factorilor de risc ai acesteia;
- diagnosticare clinică prin instrumente neinvazive și eficiente;
- monitorizarea eficientă a deteriorării funcționalității globale a pacientului
- dezvoltarea de medicamente care încetinesc progresia, opresc sau chiar previn tulburarea neurocognitivă

- diagnosticarea precoce și intervenția rapidă și eficientă, în prezent acestea reprezintă o provocare pentru serviciile clinice actuale

Unele dintre recomandările specifice pentru eludarea stăgării și a barierelor în dezvoltarea și progresul tratamentelor ar putea fi următoarele: Statele UE și non UE bazate pe organizații filantropice trebuie să recunoască și să ajute la depășirea dificultăților științifice și sistemice actuale impunând oportunități de cercetare și dezvoltare pentru Alzheimer și totodată oferind fonduri pentru a face modelele animale mai accesibile. De asemenea ar trebui puse în aplicare noi acorduri de subvenționare care să stimuleze atât proiectele cât investigatorii și instituțiile.

Un obiectiv important de cercetare ar trebui să fie și dezvoltarea și evaluarea noilor tehnologii, instrumente sensibile și fiabile pentru detectarea modificărilor precoce în îmbătrânirea normală și mai ales înainte de dezvoltarea fazei acute a bolii. În plus, ar fi util dacă acestea ar putea fi chiar administrate de persoanele în vârstă și nu ar necesita implicarea profesională semnificativă, cel puțin în stadiile incipiente ale bolii. Ca noutate, utilizările tehnologiei în continuă dezvoltare, cum ar fi evaluările computerizate și metodele telefonice, sunt unele fiabile și pot fi oportune în multe cazuri.

În același timp, trebuie să existe mai multă colaborare și o abordare multidisciplinară în domeniile cercetării pentru tulburările neurocognitive. Reexaminarea de granturi ar trebui să fie sprijinită de către guvern și instituții facilitând cooperarea dintre neurobiologi, clinicieni și psihofarmacologi. Este nevoie de inovare și muncă neconținută pentru a încuraja diversitatea opțiunilor pentru lupta continuă împotriva demenței.

BIBLIOGRAFIE

- [1] ICD-10. Clasificarea tulburărilor mentale și de comportament: descrieri clinice și îndreptare diagnostic, Organizația Mondială a Sănătății - 2016 - Editura Trei București
- [2] 2014 Alzheimer's disease facts and figures, Alzheimer's Association, <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.02.001>
- [3] American Psychiatric Association (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., Text Revision). Washington, DC
- [4] DSM 5 - Manualul de Diagnostic și Clasificare Statistică a Tulburărilor Mintale. Ed. a 5-a. București: Callisto, 2016; 161-165
- [5] Mendez, M.F., Cummings, J.L., 2003. Dementia: A Clinical Approach, third ed. Butterworth-Heinemann, Philadelphia, PA.
- [6] Knopman DS, Parisi JE, Boeve BF, et al. Vascular Dementia in a Population-Based Autopsy Study. Arch Neurol. 2003;60(4):569–575. doi:10.1001/archneur.60.4.569
- [7] Sadowsky, C. H., Micca, J. L., Grossberg, G. T., & Velting, D. M. (2014). Rivastigmine from capsules to patch: therapeutic advances in the management of Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia. The primary care companion for CNS disorders, 16(5), 10.4088/PCC.14r01654. <https://doi.org/10.4088/PCC.14r01654>
- [8] NICE Guidance, Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease, Technology appraisal guidance [TA217] Published date: 23 March 2011 Last updated: 20 June 2018
- [9] FDA-Approved Treatments for Alzheimer's Disease or Treatments for Alzheimer's Disease, 2019
- [10] De Stephen M. Stahl, The Prescriber's Guide, 2011
- [11] Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease
- [12] F. Sierra, Geroscience and the Role of Aging in the Etiology and Management of Alzheimer's Disease Prev Alz Dis 2020;1(7):2-3 December 5, 2019, <http://dx.doi.org/10.14283/jpad.2019.49>
- [13] López Otín C., Blasco M.A., Partridge L. et al. The hallmarks of aging. Cell 2013;153:1194–217.
- [14] Kennedy B.K., Berger S, Brunet A. et al. Geroscience: linking aging to chronic disease. Cell 2014;159:709–713.
- [15] Mannick JB, Del Giudice G, Lattanzi M et al. mTOR inhibition improves immune function in the elderly. Sci Transl Med. 2014;6:268ra179
- [16] Justice JN, Nambiar AM, Tchkonja T et al. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: Results from a first-in-human, open-label, pilot study. EBioMedicine. 2019;40:554–563.
- [17] Demidenko ZN, Blagosklonny MV. Growth stimulation leads to cellular senescence when the cell cycle is blocked. Cell Cycle. 2008; 7:3355–61. <https://doi.org/10.4161/cc.7.21.6919> PMID:18948731
- [18] Blagosklonny MV. Aging and immortality: quasiprogrammed senescence and its pharmacologic inhibition. Cell Cycle. 2006; 5:2087–102. <https://doi.org/10.4161/cc.5.18.3288> PMID:17012837
- [19] The Senescence-Associated Secretory Phenotype: The Dark Side of Tumor Suppression Jean-Philippe Coppé¹, Annu Rev Pathol. 2010 ; 5: 99–118. doi:10.1146/annurev-pathol-121808-102144
- [20] **Riga S., Riga D.-Effects Of Centrofenozin On The Lipofuscin Pigments In The Nervous System Of Old Rats. Brain Res 1974;72(2):265-75**
- [21] Donaldson T (1 January 2003). "A Brief History of Anti-aging Drugs". In Klatz R, Goldman B (eds.). The Science of Anti-aging Medicine. American Academy of Anti-Aging Med. pp. 66–. ISBN 978-0-9668937-3-1

- [22] Paradiso MA, Bear MF, Connors BW (2007). *Neuroscience: Exploring the Brain*. Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins. p. 718. ISBN 978-0-7817-6003-4.
- [23] Cooke SF, Bliss TV (July 2006). "Plasticity in the human central nervous system". *Brain*. 129 (Pt 7): 1659–73. doi:10.1093/brain/awl082. PMID 16672292
- [24] Rowan MJ et al, "Synaptic plasticity in animal models of early Alzheimer's disease". *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*. 358 (1432): 821–8. doi:10.1098/rstb.2002.1240. PMC 1693153. PMID 12740129
- [25] Crary JF et al, "Atypical protein kinase C in neurodegenerative disease I: PKMzeta aggregates with limbic neurofibrillary tangles and AMPA receptors in Alzheimer disease". *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 65 (4): 319–26. doi:10.1097/01.jnen.0000218442.07664.04. PMID 16691113
- [26] APA, DSM 5, fifth edition, 2013
- [27] Ballard C, Corbett A, Chitramohan R, Aarsland D. Management of agitation and aggression associated with Alzheimer's disease: controversies and possible solutions. *Curr Opin Psychiatry*. 2009;22(6):532-540
- [28] Ballard C, Corbett A. Management of neuropsychiatric symptoms in people with dementia. *CNS Drugs*. 2010;24(9):729-739
- [29] Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, Gruneir A, Herrmann N, Rochon P. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(2):CD008191.
- [30] Kalapatapu RK, Neugroschl JA. Update on neuropsychiatric symptoms of dementia: evaluation and management. *Geriatrics*. 2009;64(4):20-26.
- [31] Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med*. 2005;353(22):2335-2341.
- [32] Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005;294(15):1934-43. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.294.15.1934>. PubMed PMID: 16234500. [Crossref] [Google Scholar]
- [33] Gill SS, Rochon PA, Herrmann N, Lee PE, Sykora K, Gunraj N, et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2005;330(7489):445. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.38330.470486.8F>. PubMed PMID: 15668211; PubMed Central PMCID: PMC549652. [Crossref] [Google Scholar]
- [34] Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med*. 2005;353(22):2335-41. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052827>. PubMed PMID: 16319382.
- [35] Gaber S, Ronzoli S, Bruno A, Biagi A. Sertraline versus small doses of haloperidol in the treatment of agitated behavior in patients with dementia. *Arch Gerontol Geriatr Suppl*. 2001;33:159-62. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0167-4943\(01\)00135-2](https://doi.org/10.1016/S0167-4943(01)00135-2). PubMed PMID: 11431060.
- [36] Finkel SI, Mintzer JE, Dysken M, Krishnan KRR, Burt T, McRae T. A randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of sertraline in the treatment of the behavioral manifestations of Alzheimer's disease in outpatients treated with donepezil. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19(1):9-18. DOI: <https://doi.org/10.1002/gps.998>. PubMed PMID: 14716694. [Crossref]
- [37] Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, Sweet RA, Mazumdar S, Bharucha A, et al. Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. *Am J Psychiatry*. 2002;159(3):460-5. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.3.460>. PubMed PMID: 11870012.

- [38] Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, Mazumdar S, Blakesley RE, Houck PR, et al. A double-blind comparison of citalopram and risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;15(11):942-52. DOI: <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3180cc1ff5>. PubMed PMID: 17846102.
- [39] Barak Y, Plopsi I, Tadger S, Paleacu D. Escitalopram versus risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with Alzheimer's disease: a randomized double-blind pilot study. *Int Psychogeriatr*. 2011;23(9):1515-9. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1041610211000743>. PubMed PMID: 21492498.
- [40] <http://www.psychiatrictimes.com/dementia/new-treatment-guidelines-antipsychotic-use-dementia>
- [41] Safety and Efficacy of Nabilone in Alzheimer's Disease -<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02351882>
- [42] Sahlberg M, Holm E, Gislason GH, Køber L, Torp-Pedersen C, Andersson C. Association of selected antipsychotic agents with major adverse cardiovascular events and noncardiovascular mortality in elderly persons. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(9):e001666. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001666>. PubMed PMID: 26330335; PubMed Central PMCID: PMC4599488.
- [43] <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-comprised-active-ingredient-derived-marijuana-treat-rare-severe-forms>
- [44] Wood PM. The potential diagram for oxygen at pH 7. *The Biochemical journal*. 1988; 253(1):287–9. [PubMed: 2844170]
- [45] Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Current atherosclerosis reports*. 2017; 19(11):42. [PubMed: 28921056]
- [46] Babior BM, Woodman RC. Chronic granulomatous disease. *Seminars in hematology*. 1990; 27(3):247–59. [PubMed: 2197728]
- [47] Hayyan M, Hashim MA, AlNashef IM. Superoxide Ion: Generation and Chemical Implications. *Chemical reviews*. 2016; 116(5):3029–85. [PubMed: 26875845]
- [48] Franchini AM, Hunt D, Melendez JA, Drake JR. FcγR-driven release of IL-6 by macrophages requires NOX2-dependent production of reactive oxygen species. *The Journal of biological chemistry*. 2013; 288(35):25098–108. [PubMed: 23857584]
- [49] Suzuki YJ, Forman HJ, Sevanian A. Oxidants as stimulators of signal transduction. *Free radical biology & medicine*. 1997; 22(1–2):269–85. [PubMed: 8958153]
- [50] Das UN. Essential fatty acids, lipid peroxidation and apoptosis, Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids. 1999; 61(3):157–63.
- [51] Kujoth GC, Leeuwenburgh C, Prolla TA. Mitochondrial DNA mutations and apoptosis in mammalian aging. *Cancer research*. 2006; 66(15):7386–9. [PubMed: 16885331]
- [52] Budihardjo I. Biochemical pathways of caspase activation during apoptosis. *Annual review of cell and developmental biology*. 1999;15:269–90.
- [53] Samhan-Arias AK, Martin-Romero FJ, Gutierrez-Merino C. Kaempferol blocks oxidative stress in cerebellar granule cells and reveals a key role for reactive oxygen species production at the plasma membrane in the commitment to apoptosis. *Free radical biology & medicine*. 2004; 37(1):48–61. [PubMed: 15183194]
- [54] Dantas AP, do Franco MC, Silva-Antonialli MM, Tostes RC, Fortes ZB, Nigro D, Carvalho MH. Gender differences in superoxide generation in microvessels of hypertensive rats: role of NAD(P)H-oxidase. *Cardiovasc Res*. 2004; 61(1):22–9. [PubMed: 14732198]
- [55] Jung O, Schreiber JG, Geiger H, Pedrazzini T, Busse R, Brandes RP. gp91phox-containing NADPH oxidase mediates endothelial dysfunction in renovascular hypertension. *Circulation*. 2004; 109(14):1795–801. [PubMed: 15037533]

- [56] Wong PS, Randall MD, Roberts RE. Sex differences in the role of NADPH oxidases in endothelium-dependent vasorelaxation in porcine isolated coronary arteries. *Vascul Pharmacol*. 2015; 72:83–92. [PubMed: 25872163]
- [57] Pitla S, Nagalla B. Gender-related differences in the relationship between plasma homocysteine, anthropometric and conventional biochemical coronary heart disease risk factors in middle-aged Indians. *Ann Nutr Metab*. 2009; 54(1):1–6.
- [58] Ide T, Tsutsui H, Ohashi N, Hayashidani S, Suematsu N, Tsuchihashi M, Tamai H, Takeshita A. Greater oxidative stress in healthy young men compared with premenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22(3):438–42. [PubMed: 11884287]
- [59] Borrás C, Sastre J, García-Sala D, Lloret A, Pallardo FV, Vina J. Mitochondria from females exhibit higher antioxidant gene expression and lower oxidative damage than males. *Free Radic Biol Med*. 2003; 34(5):546–52. [PubMed: 12614843]
- [60] Khalifa AR, Abdel-Rahman EA, Mahmoud AM, Ali MH, Noureldin M, Saber SH, Mohsen M, Ali SS. Sex-specific differences in mitochondria biogenesis, morphology, respiratory function, and ROS homeostasis in young mouse heart and brain. *Physiol Rep*. 2017; 5(6)
- [61] Miller AA, Drummond GR, Mast AE, Schmidt HH, Sobey CG. Effect of gender on NADPH-oxidase activity, expression, and function in the cerebral circulation: role of estrogen. *Stroke*. 2007; 38(7):2142–9. [PubMed: 17525399]
- [62] Brandes RP, Mugge A. Gender differences in the generation of superoxide anions in the rat aorta. *Life Sci*. 1997; 60(6):391–6. [PubMed: 9031685]
- [63] Drummond GR, Selemidis S, Griendling KK, Sobey CG. Combating oxidative stress in vascular disease: NADPH oxidases as therapeutic targets. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2011; 10(6):453–71. [PubMed: 21629295]
- [64] Holmes S, Abbassi B, Su C, Singh M, Cunningham RL. Oxidative stress defines the neuroprotective or neurotoxic properties of androgens in immortalized female rat dopaminergic neuronal cells. *Endocrinology*. 2013; 154(11):4281–92. [PubMed: 23959938]
- [65] Holmes S, Singh M, Su C, Cunningham RL. Effects of Oxidative Stress and Testosterone on Pro-Inflammatory Signaling in a Female Rat Dopaminergic Neuronal Cell Line. *Endocrinology*. 2016; 157(7):2824–35. [PubMed: 27167771]
- [66] Stefanick ML, Cochrane BB, Hsia J, Barad DH, Liu JH, Johnson SR. The Women’s Health Initiative postmenopausal hormone trials: overview and baseline characteristics of participants. *Ann Epidemiol*. 2003; 13(9 Suppl):S78–86. [PubMed: 14575940]
- [67] Sultan A, Nesslany F, Violet M, Begard S, Loyens A, Talahari S, Mansuroglu Z, Marzin D, Sergeant N, Humez S, Colin M, Bonnefoy E, Buee L, Galas MC. Nuclear tau, a key player in neuronal DNA protection. *The Journal of biological chemistry*. 2011; 286(6):4566–75. [PubMed: 21131359]
- [68] Ibanez-Salazar A and col.. Oxidative Stress Modifies the Levels and Phosphorylation State of Tau Protein in Human Fibroblasts. *Frontiers in Neuroscience*. 2017; 11:495. [PubMed: 28936161]
- [69] Ansari MA, Scheff SW. NADPH-oxidase activation and cognition in Alzheimer disease progression. *Free Radic Biol Med*. 2011; 51(1):171–8. [PubMed: 21457777]
- [70] Bruce-Keller AJ, Gupta S, Parrino TE, Knight AG, Ebenezer PJ, Weidner AM, LeVine H 3rd, Keller JN, Markesbery WR. NOX activity is increased in mild cognitive impairment. *Antioxid Redox Signal*. 2010; 12(12):1371–82. [PubMed: 19929442]
- [71] Loscalzo J. Homocysteine and dementias. *N Engl J Med*. 2002; 346(7):466–8. [PubMed: 11844846]
- [72] Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D’Agostino RB, Wilson PW, Wolf PA. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer’s disease. *N Engl J Med*. 2002; 346(7):476–83. [PubMed: 11844848]

- [73] Kruman, Culmsee C, Chan SL, Kruman Y, Guo Z, Penix L, Mattson MP. Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. *J Neurosci*. 2000; 20(18):6920–6. [PubMed: 10995836]
- [74] Brinton RD. Cellular and molecular mechanisms of estrogen regulation of memory function and neuroprotection against Alzheimer's disease: recent insights and remaining challenges. *Learn Mem*. 2001; 8(3):121–33. [PubMed: 11390632]
- [75] Brinton RD. Impact of estrogen therapy on Alzheimer's disease: a fork in the road? *CNS Drugs*. 2004; 18(7):405–22. [PubMed: 15139797]
- [76] McEwen B. Estrogen actions throughout the brain. *Recent Prog Horm Res*. 2002; 57:357–84. [PubMed: 12017552]
- [77] Toran-Allerand CD. Estrogen as a treatment for Alzheimer disease. *Jama*. 2000; 284(3):307–8.
- [78] Woolley CS. Effects of estrogen in the CNS. *Curr Opin Neurobiol*. 1999; 9(3):349–54. [PubMed: 10395567]
- [79] Gibbs RB. Long-term treatment with estrogen and progesterone enhances acquisition of a spatial memory task by ovariectomized aged rats. *Neurobiol Aging*. 2000; 21(1):107–16. [PubMed: 10794855]
- [80] Simpkins JW, Green PS, Gridley KE, Singh M, de Fiebre NC, Rajakumar G. Role of estrogen replacement therapy in memory enhancement and the prevention of neuronal loss associated with Alzheimer's disease. *Am J Med*. 1997; 103(3A):19S–25S.
- [81] Xu H, Gouras GK, Greenfield JP, Vincent B, Naslund J, Mazzei L, Fried G, Jovanovic JN, Seeger M, Relkin NR, Liao F, Checler F, Buxbaum JD, Chait BT, Thinakaran G, Sisodia SS, Wang R, Greengard P, Gandy S. Estrogen reduces neuronal generation of Alzheimer [beta]-amyloid peptides. *Nat Med*. 1998; 4(4):447–451. [PubMed: 9546791]
- [82] Xu H, Wang R, Zhang YW, Zhang X. Estrogen, beta-amyloid metabolism/trafficking, and Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 1089:324–42. [PubMed: 17261779]
- [83] Jamshed N, Ozair FF, Aggarwal P, Ekka M. Alzheimer disease in post-menopausal women: Intervene in the critical window period. *Journal of Mid-Life Health*. 2014; 5(1):38–40. [PubMed: 24672205]
- [84] Gatson J, Singh M. Activation of a Membrane-Associated Androgen Receptor Promotes Cell Death in Primary Cortical Astrocytes. 2007
- [85] Bruno Dubois et al , Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS–ADRDA criteria, *Lancet Neurol* 2007; 6: 734–46, PublishedOnline ,July 9, 2007,DOI:10.1016/S1474-4422(07)70178-3

ARTICOLE ȘTIINȚIFICE

D Vasile, O Vasiliu, Bogdan Mircea Petrescu, Alin Mihai Badic, Andrei Gabriel Mangalagiu, Corina Tudor, Cristian Alexandru Căndeă, New Pharmacological Approaches In Obesity, A X a Conferinta Nationala de Psihiatrie Biologica si Psihofarmacologie Craiova , Martie 2017

D Vasile, O Vasiliu, C Căndeă, B Petrescu, A Badic, C Tudor, A Mangalagiu ,Quality Of Life Assessment During Pharmacological Treatmentin Patients With Schizophrenia, A X a Conferinta Nationala de Psihiatrie Biologica si Psihofarmacologie Craiova , Martie 2017

D Vasile, O Vasiliu, B Petrescu, C Căndeă, F Androne, A Fainarea, M Pătrașcu, E Morariu .Recommendations For Long Acting Injectable Atypical Antipsychotics In Patients With Schizophrenia, A X a Conferinta Nationala de Psihiatrie Biologica si Psihofarmacologie Craiova , Martie 2017

O Vasiliu, D Vasile, A Badic, B Petrescu, C Căndeă, Personalised Medicine And Psychopharmacogenomics, A X a Conferinta Nationala de Psihiatrie Biologica si Psihofarmacologie Craiova, Martie 2017

Octavian Vasiliu, Daniel Vasile, Bogdan Mircea Petrescu, Alin Mihai Badic, Cristian Alexandru Căndeă, Augmenting. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors In Case Of Partial Response In Patients With Major Depressive Disorder, A X a Conferinta Nationala de Psihiatrie Biologica si Psihofarmacologie Craiova, Martie 2017

O Vasiliu, D Vasile, A Mangalagiu, B Petrescu, C Căndeă, C Tudor, D Ungureanu,

Badic M, Vasile D, Vasiliu O, Petrescu BM, Căndeă CA. Is there a different prevalence of depression among the military and the general active population? 22nd Congress of the Balkan Military Medical Committee, 2017; OP157.

Petrescu BM, Mitache A, Vasile D, Vasiliu O, Mangalagiu AG, Căndeă CA.

Prescribing anticholinergic drugs in neurocognitive disorders: pharmacological implications and clinical evidence. Abstracts of the 1st Eastern European Conference of Mental Health. American Journal of Psychiatry and Neuroscience 2017;5(6-1):14

B. Petrescu , D. Vasile, O. Vasiliu, A. Mangalagiu, C. Căndeă. Borderline personality disorder –A Challenging diagnosis , 22nd Congress of balkan military committee, Sept 2017, Belgrad, Serbia

O. Vasiliu, D. Vasile, A. G. Mangalagiu, B. M. Petrescu, C. Căndeă, C. Tudor, D. Ungureanu. Analiza comorbiditatilor somatice si psihiatrice la pacientii cu schizofrenie pe durata tratamentului antipsihotic, A XI a Conferinta Nationala de Psihiatrie Biologica si Psihofarmacologie Craiova, 18-21 Apr 2018, Romanian Journal of Psychiatry 2018;XX(1):15

Petrescu B, Vasile D, Vasiliu O, Mangalagiu A, Riga D, Riga S, Mitrache A, Simioniuc-Petrescu A. Evaluation of trazodone and quetiapine in patients with Alzheimer's type dementia and sleep disturbance. *31st ECNP Congress. European Neuropsychopharmacology* 2018;29(Suppl.1):S156.

Vasiliu O, Vasile D, Mangalagiu AG, Petrescu MB, Candea CA, Tudor C, Fainarea AF, Patrascu MC, Morariu EA, Badic AM, Manolache RE, Alexandru IA. Pharmacological management of late-onset schizophrenia- a case series. EP.1002. 31st ECNP Congress, 2018. Final Programme:113.

Vasiliu O, Vasile D, Petrescu MB, Mangalagiu AG, Candea CA, Fainarea AF, Patrascu MC, Morariu EA, Badic AM, Manolache RE, Alexandru IA. Combined pharmacological treatment for alcohol dependence- review of current evidence and new study project. EP1003. 31st ECNP Congress, 2018. Final Programme:113.

Vasile D, Vasiliu O, Mangalagiu AG, Petrescu BM, Tudor C, Candea CA, Ungureanu D. Biological therapies for Alzheimer Dementia- the current status of clinical research and future trends. EP1000. ,31st ECNP Congress, 2018. Final Programme:113.

B. Petrescu , D. Vasile, O. Vasiliu, A. Mangalagiu, C. Candea. Management and treatment particularities of posttraumatic stress disorder , 23rd Congress of balkan military committee, May 2019, Tirana, Albania

B. Petrescu, D. Vasile, O. Vasiliu, A. Mangalagiu, C. Candea, D. Riga, S. Riga, A. Mitrache. Management of psychosis with quetiapine in Alzheimer type dementia and Parkinson type dementia, 2019 32 ECNP Congress, Copenhagen

Vasiliu O, Sirbu CA, Dobrescu L, Vasile D, Mangalagiu AG, Petrescu BM, Tudor C, Candea C, Ungureanu D, Miclos M, Draghici A, Florescu C. Advances in defining social network site addiction. 23rd World Congress of Social Psychiatry, Bucharest, 2019

B Petrescu, S Riga, A Mangalagiu, D Vasile, O Vasiliu, C Candea, I Blaj, Stresul oxidativ, o cheie in longevitatea extraordinara?, Zilele Spitalului Clinic de Psihiatrie ,Prof. Dr. Alexandru Obregia.Asistență modernă în psihiatrie și neuroștiințe. Spitalul clinic de psihiatrie "Prof. Dr. Alexandru Obregia" - 96 de ani de tradiție și excelență, 20 - 23 noiembrie 2019

A.Mangalagiu, B.Petrescu, S.Riga, D.Vasile, O.Vasiliu, D. Mangalagiu,C. Candea, C.Tudor Stresul și neurobiologia Tulburării depresive. Antidepresive cu acțiune rapidă ".Zilele Spitalului Clinic de Psihiatrie Prof. Dr. Alexandru Obregia.Asistență modernă în psihiatrie și neuroștiințe. Spitalul clinic de psihiatrie "Prof. Dr. Alexandru Obregia" - 96 de ani de tradiție și excelență, 20 - 23 noiembrie 2019.

B. Petrescu, D. Vasile, O. Vasiliu, A. Mangalagiu, C. Candea, S. Riga, Sodium valproate and lamotrigine - options in the treatment of behavioral and psychological symptoms of probable Alzheimer's disease and vascular dementia, 33 ECNP Congress, Wien 2020

