

**HEREDODEGENERESCENTE
PROGRESIVE CEREBRALE**

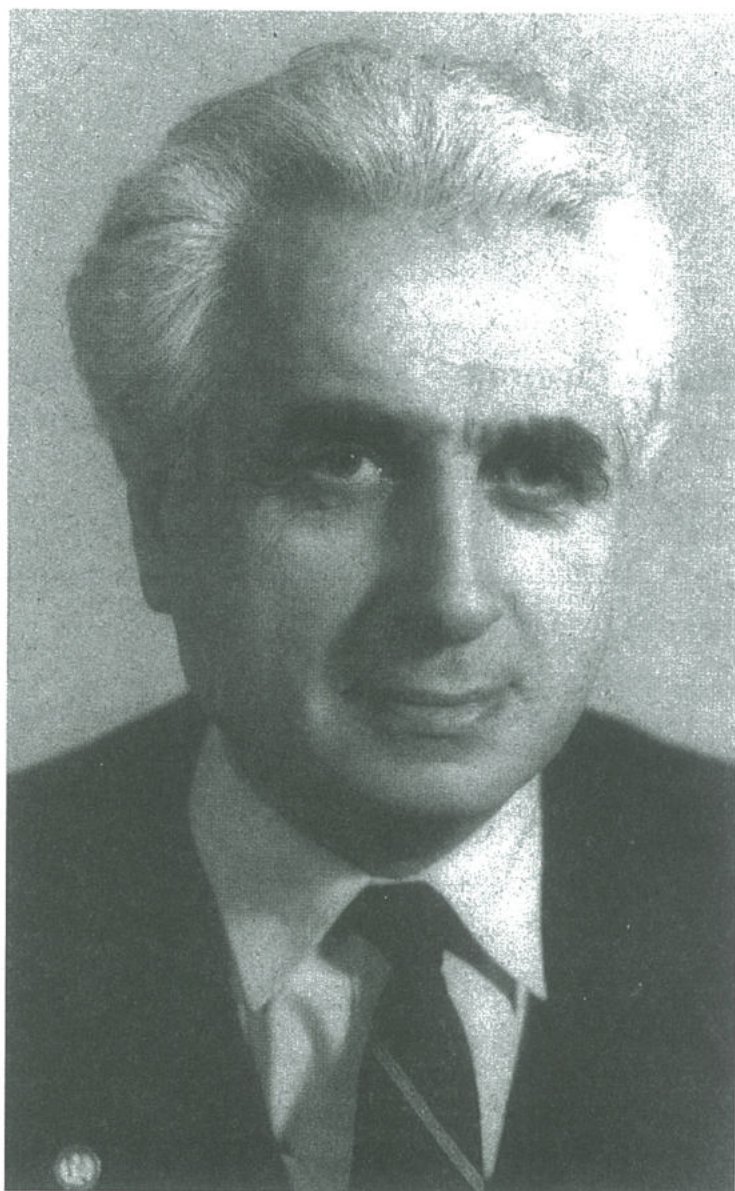
Stanislav Groppa

CHIȘINĂU, 2006

HEREDODEGENERESCENTE PROGRESIVE ALE ENCEFALULUI

Stanislav Groppa

Chișinău 2006



**În memoria
destinsului neurolog,
academician, profesor,
*L. Badalean***

CZU 616.831.2

G 87

Autor:

Stanislav Groppa – doctor habilitat în științe
medicale, profesor universitar

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Groppa Stanislav

Heredodegenerescențe progresive cerebrale / Stanislav Groppa.–

Ch.: S.n., 2006(Combinatul Poligrafic).– 296 p.

ISBN 978-9975-9508-6-2

500 ex.

616-831.2

Redactori:

Egorov V. – dr. șt. med.

Hanganu A. – medic rezident

ISBN 978-9975-9508-6-2

Abrevieri

- AC = Acetilcolină
AChE = Acetil cholinesterază
AD = Substanțe antidepresive
ADT = Antidepresive triciclice
BA = Boala Alzheimer
BP = Boala Pick
BDZ = Benzodiazepine
CBZ = Carbamazepină
CCK = Colecistokinină
ChAT = Cholin-acetil transferază
CT = Computer Tomografie
DA = Dopamină
DBI = Diazepam Binding Inhibitor
DMI = Demența multiinfarct
EEG = Eclectroencefalograma
FSC = Flux sanguin cerebral
HDPE = Heredodegenerescență progresivă a encefalului
5-HT = Serotonina
ISRS = Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei
MRI = Rezonanța magnetică nucleară
NA = Noradrenalină
NGF = Factorul de creștere neural
NL = Neuroleptice
NT = Neurotransmițători
PET = Tomografie cu emisie de pozitroni
SNC = Sistemul nervos central
SPECT = Tomografie cu emisie de foton

Capitolul 1

CONCEPȚIILE MODERNE DE HEREDODEGENERESCENTE PROGRESIVE ALE ENCEFALULUI (HDPE)

La începutul deceniului curent literatura de specialitate conținea informații relativ sumare despre natura și evoluția HDPE, despre demarcația dintre encefalul senescent fiziologic și starea lui patologică. În ultimii ani a sporit numărul de investigații, în care se discută etiologia, patogenia, polimorfismul clinic, problemele de diagnostic și diagnostic diferențiat al HDPE. Se depun eforturi susținute pentru a sistematiza cunoștințele despre encefalul senescent fiziologic. Toate acestea explică importanța socială a acestor investigații științifice.

În structura demografică a țărilor dezvoltate din punct de vedere economic crește numărul de persoane de vârstă avansată și senilă. De exemplu, în SUA 21% din populație sînt constituite de oameni în vârstă de peste 55 ani, 12% - peste 65 ani, la debutul sec. XX persoanele depășind 55 ani constituiau doar 10%. Pronosticurile sociologice în SUA extrapolează, că numărul de senescenti în următorii 40 de ani se va tripla, iar al persoanelor în vârstă de 85 de ani și peste va deveni septuplu. Din investigațiile efectuate de S. Gavrilova et. al rezultă, că o consecință inevitabilă a proceselor demografice va fi creșterea continuă a numărului de persoane în grupurile de vârstă din ce în ce mai avansată, expuse riscului sporit de a se îmbolnăvi de afecțiuni cronice, în general, și de procese de demență, în particular, ceea ce desigur indică probleme medico-sociale de mare anvergură. De exemplu, în SUA circa 3 mln de oameni în vârstă de peste 65 de ani suferă de diverse forme de demență, iar 10-20% manifestă tulburări mnezico-intelectuale accentuate. Incidența formelor grave de demență în acest grup de vârstă constituie în medie 5-7%. La noi rata dementei senile este de 7,6% din totalul bolnavilor senili înregistrați primar la dispensarul psihoneurologic. Conform datelor furnizate de literatură, morbiditatea prin BA variază într-un diapazon larg, ceea ce, probabil, ar putea fi explicat prin diversitatea criteriilor de diagnostic și abordărilor metodologice.

Conform opiniei lui R. Katzman, BA constituie cauza dementei în cel puțin 50% din cazuri, formele mixte de BA și alte afecțiuni furnizând încă 10%. Todorov A. și co-aut consideră că BA se înregistrează în 5-10% din cazuri în lotul de vârstă de peste 65 de ani și în 20% la subiecții octogenari și mai în vârstă. Cercetările epidemiologice (Butler R.N.; Katyman R.) au demonstrat, că BA se plasează pe locul 4 în structura mortalității din SUA și constituie cauza principală a dementei în senescentă. Cu regret,

până astăzi cunoștințele legate de epidemiologia bolilor nervoase sunt foarte sumare (OMS, 1980), raționament valabil și pentru BA. Studiarea răspândirii BA în populație este o problemă destul de dificilă. În opinia noastră, această dificultate este cauzată de mai mulți factori: lipsa unei clasificări etalonate a demenței în vârsta senilă, diversitatea criteriilor de diagnostic și de interpretare nozologică, absența unei formule unanim acceptate și obligatorii de înregistrare statistică atât a bolilor infecțioase, cât și celor oncologice.

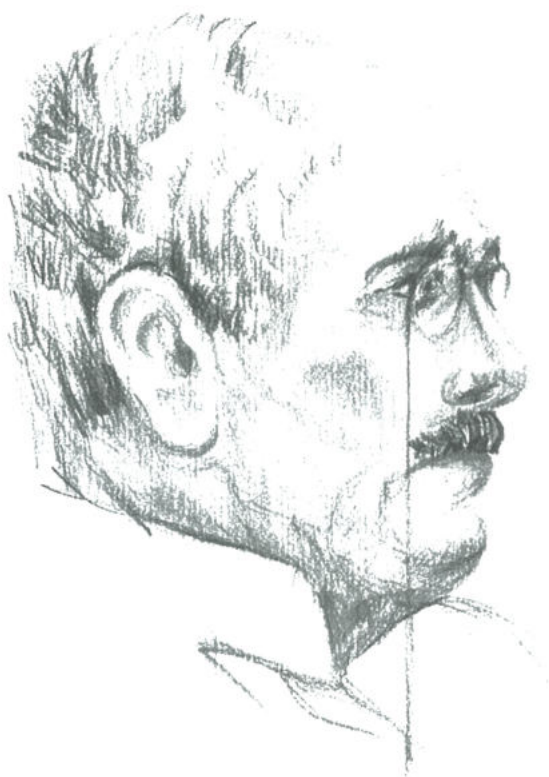
În sursele literaturii mai pe larg sînt prezentate datele privind CCH, răspândirea ei în diferite populații din Marea Britanie și fostele ei colonii, precum și în numeroase țări din Europa și SUA. Indicii de răspândire a CCH în majoritatea populațiilor sondate în acest scop sînt comensurabili și constituie 2,7-8,4 la 1000000 de populație, pe cînd în Japonia, deasemenea printre populațiile negroide din unele state din SUA și Africa de Sud ei sînt inferiori cu 1-2 trepte. Incidența CCH în țările Europei Occidentale, SUA, Australia constituie circa 48,00 la 1000000 de populație, ceea ce ne permite să o considerăm drept o afecțiune nu chiar atât de rară, precum se credea anterior. Cercetările epidemiologice în studierea CCH mărturisesc, că ea este răspândită neuniform pe regiunile mapamondului, ceea ce, probabil, tine de efectele proceselor autogenetice, care se derulează mai intens în populațiile izolate și subizolate. În majoritatea regiunilor din Rusia CCH se înregistrează rar, ceea ce, conform opiniei formulate de E.D. Markova și R.V. Magjanov, și-ar găsi explicația în depistarea ei insuficientă.

Istoria studierii formelor nozologice de HDPE și manifestărilor lor își are începutul în strădaniile euristice ale înțelepților din antichitate. Senilitatea ca o stare specifică și firească a organismului este cunoscută de mii de ani. La semnalmentele senescentei se fac referințe în doctrina arhontelui de Atena - Solon (640-558 î.c.) și oratorului filozof latin - Marcus Tullius Cicero (106-43 î.c.). Descrierea științifică a creierului depresat, afectat a fost realizată la debutul sec. XIX în lucrările alienistului francez J. E. D. Esquirol (1772-1840). El a lansat supoziția, că deficitul intelectual constituie un grup specific de perturbări și a fost primul care a pus în circulație termenul "demență", după ce compatriotul său Ph. Pinel (1745-1826) observase, deja, că în stările delirante ale degradării mentale se contura o entitate patologică aparte. Esquirol a descris o stare morbidă, primul simptom al căreia îl constituia tulburarea funcției de re-apel pentru evenimentele recente. Procesul evolua până la stare gravă cu modificări brutale psihice și somatice generalizate.

În anul 1907, psihiatrul german Alois Alzheimer a publicat în revista

„Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtliche Medizin” un articol intitulat “O afecțiune gravă caracteristică a cortexului cerebral”(1907). Acest articol de două pagini, urmat de alte câteva în 1908, 1909 și 1911 au condus la sintagma “boala Alzheimer”, utilizată pentru prima dată de către Emil Kraepelin în Tratatul său de psihiatrie din 1910.

În articolul din 1907, Alzheimer descria cazul pacientei Auguste D., în vârstă de 51 de ani, care prezentase tulburări cognitive progresive, halucinații, idei delirante și disfuncționalitate psihosocială. Examinările post-mortem



Dr. Alois Alzheimer
(1864 - 1915)

evidențiaseră de asemenea o serie de modificări specifice, necunoscute la vremea respectivă. Dosarul acestei paciente, cu toate notițele lui Alzheimer, a fost găsit în 1995 în Frankfurt, în arhiva fostului Azil Municipal pentru Bolnavi Psihici și Epileptici și publicat în 1997.

Auguste D. a fost internată în clinica din Frankfurt pe 25 noiembrie 1901. Dosarul întocmit relatează:

D., Auguste, soție a unui funcționar, în vârstă de 51 de ani și jumătate. Mama pacientei a prezentat crize convulsive după menopauză, se pare că nu și-a pierdut cunoștința și nu a scăpat obiecte pe care le ținea în mână. Mama ei a decedat la vârsta de 64 de ani de pneumonie, tatăl ei la 54 de ani de antrax al gâtului. Trei frați sănătoși. Fără alcoolism sau boli psihice în antecedentele heredocolaterale.

Pacienta nu a fost anterior niciodată bolnavă. Are o căsătorie fără probleme din 1873, a născut o fiică sănătoasă și nu a avut nici un avort. Foarte harnică și curată, ușor anxioasă și temătoare dar politicoasă. Se pare că nu a existat o infecție sifilitică nici în cazul pacientei și nici în cazul soțului. Până în martie 1901, nu s-a întâmplat nimic neobișnuit. În jur de 18 martie 1901, pacienta a presupus brusc și fără nici un motiv că soțul ei a plecat să se plimbe cu o vecină. De atunci, a păstrat o atitudine foarte rece față de el și față de doamna respectivă. Curând după aceea, a început să aibă dificultăți în a-și aminti diverse lucruri. Două luni mai târziu, a început să facă greșeli în pregătirea meselor, se plimba neliniștită și fără motiv prin apartament și nu mai era atentă cu banii. Starea ei s-a înrăutățit progresiv. A presupus că un șofer de camion care venea adesea pe la ei ar putea să îi facă ceva și considera că toate discuțiile persoanelor din jur erau despre ea. Nu a prezentat nici o tulburare de limbaj și nici paralizie. Ulterior avea adesea o teama de moarte și anxietate nervoasă în cursul căreia începea să tremure. Suna la toate soneriile vecinilor și le bătea la uși. Nu putea găsi anumite obiecte pe care le ascunsese.

Notițele lui Alzheimer din dosar încep pe data de 26 noiembrie 1901. A pus întrebări foarte simple și a scris în mod sistematic dialogurile. Întrebările se continuă pe patru pagini scrise de mână, datate până pe 30 noiembrie 1901.

Relatarea scrisă de Alzheimer se încheie la 30 noiembrie 1901. Celelalte două copii, în germană și în latină, continuă să prezinte evoluția bolii pacientei din ianuarie 1902.

Copia în latină conține relatări din 1902 până la începutul lui 1906.



Auguste D.

Cu puțin timp înainte de decesul Augustei D., dosarul afirma: Tendința de decubit de la începutul lui 1906. Apariția unei ulcerații sacrale și trohanteriene drepte. Foarte slăbită, febra mare până la 40 grade în ultimele zile. Pneumonie a ambilor lobi inferiori.

Ultima însemnare este datată 8 aprilie 1906. În cursul dimineții, exitus letalis. Cauza decesului: septicemie de decubit. Diagnostic anatomic: hidrocefalie internă și externă moderată. Atrofie cerebrală. Arterioscleroză a vaselor cerebrale mici (?). Pneumonie la nivelul ambilor lobi inferiori. Nefrită.

După decesul Augustei D., Alzheimer a cerut ca dosarul și creierul să fie trimise la Munchen (unde se mutase și își continua activitatea medicală și științifică la Clinica Psihiatrică Regală, al cărei director era Emil Kraepelin). După ce a scris o epicriză detaliată, a trecut cazul în registrul de autopsii al clinicii, la numărul 181, datat 28 aprilie 1906, Frankfurt, urmat de numele de familie D. și de locul de proveniență a țesutului ca fiind Frankfurt. Acest fapt demonstrează că respectivul creier fusese analizat în cunoscutul său laborator de neuropatologie. După șase luni, pe 3 noiembrie 1906, și-a prezentat descoperirile la cea de-a treizeci și șaptea întrunire a Psihiatrilor Germani din Sud-vest din Tubingen. În 1907, prezentarea a fost publicată în „Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtliche Medizin” sub titlul „O afecțiune gravă caracteristică a cortexului cerebral”.

Au trecut însă mai mult de 50 de ani până când observațiile lui Alzheimer au căpătat valoarea de entitate nozologică, această formă de demență fiind în cele din urmă recunoscută de toți clinicienii.

Etapă inițială de studiere a HDPE era dominată de investigații anatomopatologice. În 1907 A. Alzheimer face prima relatare despre “o maladie bizară a cortexului encefalului”. El a avut în observație o pacientă care a sucombat la vârsta de 55 de ani, după 4 ani de boală. În debutul afecțiunii s-au constatat tulburări de memorie, de orientare în spațiu, de limbaj. Alzheimer a distins două caracteristici neuromorfologice: numeroase plăci senile și modificări suigeneris ale neuro-fibrilelor incluziuni intracelulare argintofile, care au fost descrise pentru prima dată. Cazuri similare au fost semnalate ulterior de numeroși autori, detalizându-se particularitățile tabloului clinic și morfopatologic.

Inițial BA nu a suscitat mare interes din partea cercetătorilor. Nu se exclude, că această atitudine poate fi explicată prin faptul, că etiologia și patogenia acestor stări morbide era pusă pe seama senescenței, aterosclerozei și insuficienței circulatorii. În 1955 M. Roth a publicat o lucrare, în care a prezentat diagnosticul diferențiat al afecțiunilor vasculare

ale encefalului de BA, menționând că la baza acesteia din urmă se află procese degenerative. El a constatat, de asemenea, că BA are o incidență de 2 ori mai mare, decât demența vasculară.

Progresul ulterior în studiul BA ține, în fond, de lucrările unor colective de investigatori, conduse de M. Roth, R. Katzman, R. Terry. Pe lângă descrierea clinică a BA au fost obținute anumite date fundamentale privind morfologia și fiziopatologia afecțiunii, care au constituit un stimul pentru noi căutări de remedii medicamentoase. R. Katzman publică rezultatele investigațiilor epidemiologice în această boală. El a demonstrat, că BA se plasează pe locul patru printre cele mai răspândite cauze de mortalitate în SUA.

Toate aceste lucrări au concentrat atenția asupra problemei BA atât a centrelor de cercetări științifice, cât și a opiniei publice. În 1979 a fost inaugurată Asociația de combatere a BA și a disproporției (ADRDA), care în 1985 avea doar în SUA peste 100 de filiale și 100000 de membri (Rabens P.V.).

Însă BA continuă să fie o problemă actuală. Despre aceasta ne mărturisesc cheltuielile colosale pentru asistenta medicală și socială a bolnavilor. Din \$30 mlrd, alocate de SUA pentru asistenta invalizilor la domiciliu, \$20 mlrd le revin bolnavilor cu BA (Khachaturian Z.S.).

1.1. Particularitățile neuromorfologice ale HDPE.

Starea actuală a teoriei privind morfopatologia HDPE se caracterizează prin prezenta unei serii de contradicții specifice. Modificările macro- și microscopice cunoscute până astăzi sînt într-atît de caracteristice, încât pot servi drept bază practică fiabilă pentru confirmarea sau infirmarea diagnosticului clinic. Însă, în realitate, esența și semnificația acestor modificări morfologice atît de cunoscute, problemele specificității lor, raportului dintre ele și procesele de involuție senescentă rămân insuficient clarificate.

Este știut, că BA se caracterizează printr-o atrofie pronunțată a substanței cenușii și albe, prin reducerea brutală a masei encefalului în ansamblu și a numărului de neuroni, prezența în aceștia din urmă a unor glomeruli neurofibrilari, proliferarea glii, precum și prin apariția plăcilor senile și angiopatiei amiloide cerebrale. Glomerulii neurofibrilari au fost detectați în hipocamp, în formația glomerulară a scizurii hipocampului, în zonele asociative ale neocortexului, în nucleii hipotalamusului, în substanța neagră și în formațiunea reticulară a trunchiului cerebral. Însă glomerulii neurofibrilari nu sînt, totuși, specifici pentru BA ei au fost

depistați și în alte afecțiuni neurologice (boala Parkinson, scleroza amiotrofică laterală, heredoataxii, sindromul Down), precum și la persoanele senescente practic intacte.

Plăcile senile, precum susțin unii autori (Вербицкая Л.Б.; Tierney M.C.), de asemenea nu sînt patognomonice pentru BA. Chiar și Alzheimer propaga această idee în primele sale descrieri ale acestei afecțiuni. Plăcile senile au fost detectate în creierul uman normal, în afecțiunile Creutzfeldt-Jakob și Parkinson, în sindromul Down (Breitner J.C.S. et al; Sjogren T. et al; Toledano-Gasca A.). Totodată, unii autori afirmă, că numărul plăcilor senile în BA este net superior și că ele sînt practic omniprezente în toate cazurile acestei afecțiuni.

Cercetările morfologice au pus în evidență caracterul întrucâtva selectiv al afectării structurii encefalului în BA. S-a demonstrat că la nivelul zonelor corticale primare sensomotorii, auditive, vizuale ale encefalului, trunchiului și cerebelului aceste revelații sînt mai puțin sugestive decât la nivelul porțiunilor de neocortex, filogenetic mai tinere, inclusiv în zonele frontale, parietale și temporale.

Investigațiile morfometrice au permis să se constate că grosimea cortexului în aria 44 la bolnavii cu BA constituie doar 1,94-1,97 mm, pe când la subiecții normali ea echivalează cu 2,52 mm. Grosimea cortexului asociativ în zona temporală este modificată, însă atât volumul, cît și extinderea ei sînt reduse și se află în funcție directă de gradul de demență. S-a constatat o anumită predispoziție pentru formarea plăcilor senile la nivelul straturilor citoarhitectonice III și V (la grad mai redus - în straturile II și IV) ale zonei asociative a cortexului, care corespund repartiției celulelor piramidale Betz, densitatea cărora în BA este redusă brutal. În limitele zonei auditive și celei vizuale ale cortexului glomerelele neurofibrilare erau localizate predilect în straturile II și V (ariile a 17-cea și a 18-cea după Brodmann). Modificările în structura straturilor II și III în BA conduc la tulburarea proceselor complexe de activitate analitico-sintetică a encefalului. Modificările neuromorfologice ale formației hipocampice și sistemului limbic au fost detectate mai ales în straturile II și III, în structurile zonei CA 1 și în 2/3 exterioare ale stratului molecular al fasciei dențate a hipocampului. Aceste arii unesc în consens formațiunea hipocampică și zonele asociative ale neocortexului, talamusului și hipotalamusului. Antrenarea lor în proces condiționază tulburarea relației funcționale a formațiunii hipocampale cu sistemul asociativ cerebral.

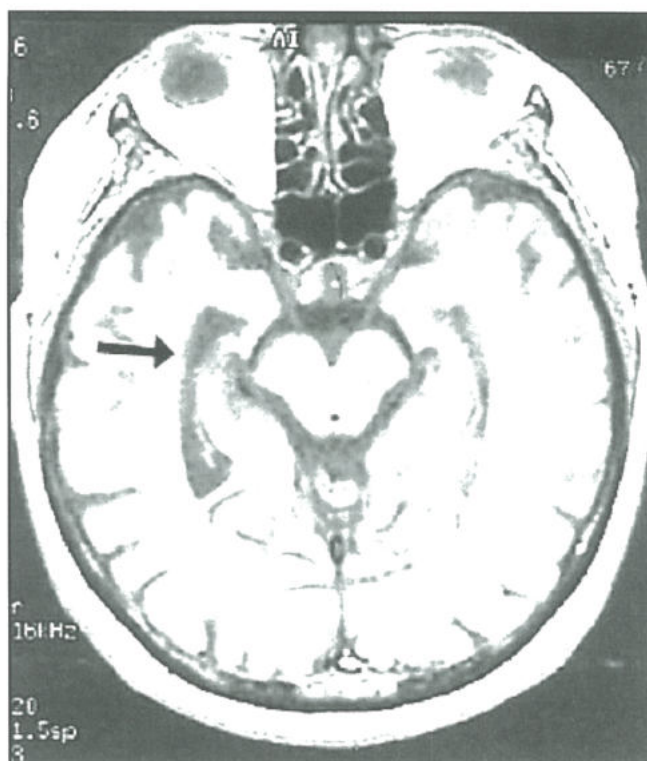


Fig. 1: RMN cerebrală la pacientul I. Diagnostic: Boala Alzheimer stadiul timpuriu. Dilatarea fisurii hipocampocoroidale pe partea dreaptă (săgeata) ce demonstrează o atrofie hipocampală.

În cvasitotalitatea cazurilor de BA se constată modificări la nivelul nucleilor amigdalian și bazal Maynert. Cercetările histologice au relevat o deperdiție de neuroni în aceste structuri, iar lucrările experimentale au pus în discuție ipoteza colinergică a patologiei BA.

Analizând rezultatele cercetărilor morfologice, se face observată antrenarea preponderentă în proces a structurilor asociative ale encefalului, mai tinere în plan filogenetic, și perturbarea corelațiilor lor funcționale cu alte compartimente ale sistemului nervos central. A fost lansată ipoteza, că modificările encefalului, prezente în BA, pot fi expresia particularităților ontogenezei timpurii și ar fi condiționate genetic.

Investigațiile efectuate la bolnavii cu BA, folosind tomografia cu emisie de pozitroni, au pus în evidență un nivel scăzut al metabolismului cerebral global. Au fost identificate zone specifice de hipometabolism la nivelul compartimentelor temporo-parietal și postero-parietal ale cortexului. Consumul redus de glucoză în cortexul asociativ temporal și parietal la pacienții cu formă ușoară sau moderată de demență coexistă cu metabolismul ei intact în zonele senso-motorie și occipitală.

Totodată s-a înregistrat o asimetrie a deosebirilor metabolice în zonele temporo-parietală și frontală, precum și o discordanță între viteza de metabolizare a glucozei în regiunile respective ale emisferelor dreaptă și stângă ale encefalului. În forma medie de BA tabloul clinic este dominat de afazie cu metabolism la nivel mai scăzut al glucozei în emisfera stângă decât în cea dreaptă și de agnozo-apraxie în emisfera dreaptă - la dreptaci.

Asimetriile metabolice și tulburările afazice și agnozo-apraxice correlative sînt condiționate de gradul modificărilor patologice în regiunile asociative ale neocortexului. Plăcile senile și glomerulii neurofibrilari detectați la necropsie în ariile asociative ale neocortexului și hipocampusului corespund modificării activității funcționale, apreciate prin metoda de tomografie cu emisie de pozitroni în aceste zone în stadiul precoce al afecțiunii.

În BA este dereglat metabolismul a numeroși neurotransmițători, inclusiv a acetilcolinei (AC), dopaminei, noradrenalinei (NA), neuro-peptidelor. Sînt de asemenea alterate proprietățile receptorilor: muscarinici, serotoninici, somatostatini, receptorilor GABA etc.

V. M. Vostrikov studiază metabolismul neurotransmițătorilor la nivelul presinaptic al activității colinergice neuronale. Densitatea receptorilor acetilcolinici este redusă brutal în hipocamp, nucleul amigdalian și în neocortex. În acest sens hipocampusul și corpul amigdalian pot fi considerate în anumit sens zone critice în BA. Pierderea activității uneia din enzimele principale ale sistemului colinergic, notamente, a AC-transferazei (ACT), cauzează sporirea numărului de plăci senile în cortex, deși această relație nu este direct proporțională. Studiind bioplatele, s-a constatat, că CAT este mai scăzută în stadiul de debut al BA.

Cercetările clinico-biochimice (Clark E.A. et al; Jagust W. et al; Peppard R.F. et al; Leonardi A. et al; Mortimer J.A. et al.) au permis să se surprindă o corelație între gradul de manifestare a simptomelor afecțiunii și gradul de reducere a activității mediatorilor sistemului colinergic. S-a observat, că deperdiția de neuroni în nucleul bazal se află în raport cu formarea plăcilor senile în zonele de proiecție ale cortexului. Aceasta se explică prin faptul, că transmiterea ascendentă de la nucleul bazal spre zonele respective este colinergică, avînd AC drept neurotransmițător. Ba mai mult, diminuarea activității ACE și ACT în zonele neocortexului trădează o pierdere masivă de neuroni în nucleul bazal Maynert. Însă formarea plăcilor pare a nu fi determinată completamente doar de degenerescența neuronilor colinergici, or, plăcile sînt prezente și în alte compartimente ale encefalului. Plus, dispunem de date că în stadiul mani-

această zonă a cortexului progresează mult mai lent și nu se observă în stadiile precoce de evoluție a CCH. Exploatându-se acest fapt, au fost elaborate scări morfologice de gradare a procesului degenerativ în CCH. Cu toate că cea mai timpurie și mai pronunțată degenerescență a neuronilor și, drept consecință - atrofia, se produc în striat, un număr impunător de neuroni se pierde în Globus pallidus. Din această cauză volumul formațiunii se reduce la circa 1/2. Aici se constată atrofii ale neuronilor mari (până la 45-50%) demielinizarea astrocitelor fără reducerea numărului lor.

Substantia nigra deseori se prezintă mai neagră decât normal, ceea ce denotă reducerea volumului părții ventrale a formațiunii reticulare. Se manifestă pregnant și degenerarea tractului strionigral. În porțiunile laterale și mediale ale nucleului subtalamic (corpul Luys) se observă o deperdiție moderată de neuroni tip Golgi II. Uneori ea atinge 30% și depinde de gravitatea procesului patologic. Pe lângă nucleul subtalamic, procesul patologic interesează și nucleul talamic: în acesta se reduce cu jumătate numărul celulelor mici. În hipotalamus se constată hiperplazia neuronilor, ratatinarea și caducitatea lor.

În majoritatea cazurilor se înregistrează modificări patologice și în trunchiul cerebral. Se constată leziuni grave ale olivelor superioară și inferioară ale formațiunilor nucleare ale nervilor craniocerebrali, hialinoză subependimală izomorfă, demielinizarea căilor cerebello-pontine. În cerebel, mai ales în cazul formeii juvenile de CCH, se constată o degenerare difuză a celulelor Purkinje. O atrofie ușoară se observă și în nucleul caudat. Aceste modificări sînt însoțite de glioză neuronilor corticali și nucleului caudat.

În cortexul cerebral se fac observate deperdiții focare sau maculare, uneori difuze, de celule nervoase. Pierderea difuză a neuronilor corticali se înregistrează în lobul occipital și în regiunea fronto-bazală a cortexului. Structura neuronilor, mai ales în straturile III și V ale cortexului, mai rar în stratul IV, este modificată. Celulele restante de asemenea sînt alterate: formă bizară, ratatinare, incluziuni lipopigmentare. În substanța albă se constată deperdiție difuză de mielină, care în lobi occipitali este asociată uneori de glioză. Se produce o pierdere masivă de fibre în corpul calos. Volumul cortexului encefalului se reduce cu circa 20% (Adam S. et al.; Vonsattel J.P.).

În măduva spinală deseori se constată paloare a căilor conductoare motorii, glioză marginală, uneori - vacuolizarea celulelor din cornul anterior, din coloanele Clarke. Pe măsura progresării pierderii de neuroni se observă o reactivitate glială accentuată a substanței cerebrale. Uneori

detectăm o amplasare densă a celulelor astrogliale, purtând anticorpi pentru proteina fibrilară. Această reacție este mai pronunțată în striat, mai slabă în Globus pallidus și absentă la nivelul cortexului. Se obișnuiește a crede, că aceasta este un răspuns al gliei la degenerarea neuronilor. Însă această supoziție nu explică diferența gradului de manifestare a procesului dat în zonele menționate. Se discută eventualitatea, că anume agresiunea glială ar fi implicată în deperdiția neuronilor.

Cercetările efectuate cu ajutorul tomografiei pozitronice asupra bolnavilor cu CCH au pus în evidență reducerea metabolismului în formațiunile subcorticale, precum și lipsa unei diferențieri în asimilarea glucozei pentru emisferile mari dreaptă și stângă ale encefalului. Hipometabolismul structurilor bazale la pacienții cu formă ușoară a afecțiunii, conform datelor furnizate de tomografia computerizată, nu era însoțită de semne evidente de atrofie în striat și talamus.

Nu a fost sesizată vre-o diferență între subiecții intacti și cei bolnavi în asimilarea glucozei în lobiile frontal, parietal și temporal ai cortexului encefalului. În CCH s-a constatat o anumită corelație între patologia subcorticală și starea funcțiilor cognitive (Бурхарова В.П.; Nagel J.S. et al; Peters B. et al.), ceea ce a permis să se asambleze un model strict al hipometabolismului structurilor subcorticale pe fondul metabolismului relativ intact din cortexul encefalului. Studiind starea circulației periferice în cortex și starea funcțională a funcțiilor psihice superioare, s-a constatat, că gradul de atrofie a nucleului caudat este în funcție de indicatorii circulației sanguine periferice: indicii de irigare în regiunea frontală și în nucleul caudat.

Așadar, datele literaturii mărturisesc, că în pofida unor caracteristici macro- și microscopice distinctive, procesul morfologic în HDPE după caracterul său este preponderent degenerativ, de pe urma cărui fapt în toate afecțiunile din acest grup apar diverse forme de atrofie a encefalului. De asemenea este evident că pentru fiecare formă nozologică sînt caracteristice deosebiri calitative și cantitative în afectarea predilectă a unui anumit spectru de structuri ale encefalului.

Plus, investigațiile neuromorfologice au pus în evidență mari fluctuații în constelația de structuri cerebrale, interesate de procesul patologic în cadrul fiecărei entități nozologice de HDPE. Se constată deosebiri în localizarea primară a procesului degenerativ, în corelația lui cu alte sisteme neuronale și de transmitere, în gravitatea progresării sale. Toate acestea își găsesc evident expresia în manifestarea polimorfismului clinic și creează anumite dificultăți de diagnostic diferențiat.

1.2 Diagnosticul HDPE și al altor afecțiuni însoțite de sindrom demential

Diagnosticul cert de HDPE și de alte afecțiuni însoțite de demență e deosebit de important, or, în unele forme dementiale se poate obține un răspuns favorabil la tratament. Plus, diagnosticarea precisă mai e necesară și pentru a stabili pronosticul afecțiunii, fapt deosebit de important pentru pacient și pentru familia sa. Cunoașterea pronosticului permite a planifica repartiția resurselor sociale, știindu-se cheltuielile mari necesare pentru îngrijirea bolnavului. În fine, standardizarea abordării diagnostice a BA și altor demențe mai este importantă pentru efectuarea investigațiilor clinice, inclusiv a revistelor epidemiologice, precum și în elaborarea strategiei terapeutice.

Conform datelor publicate anterior (DSM-III-R - *Diagnosical and Statistical Manual*), demența este determinată ca un sindrom ce poate secunda numeroase afecțiuni și stări morbide, și se caracterizează prin reducerea nivelului de intelect inițial normal. Din acest grup fac parte tulburările de memorie și ale altor forme de activitate mentală, inclusiv limbajul, orientarea, capacitatea creativă, ideeația, logistica, praxia; aceste tulburări trebuie să fie destul de severe pentru a influența funcțiile profesionale sau sociale, sau ambele considerate împreună, degradându-le. Modificările de personalitate și tulburările afective se întâmplă frecvent, însă nivelul normal de creativitate se menține pînă la ultimele etape ale afecțiunii. Pacienții cu tulburări intelectuale neînsemnate nu corespund definitiv criteriilor de demență pe scara DSM-III-R. La acești pacienți deseori se stabilesc diverse diagnosticări, de exemplu "amnezie senilă benignă" sau "tulburări de memorie în senescență", sau sînt categorizați la "grupul cu risc sporit" pentru instalarea demenței. În continuare ne vom convinge că numeroși din aceștia suferă de demență progresivă.

Diverse tipuri de maladii ce conduc la demență sînt expuse în tab. 1 și 2. Demența poate fi o urmare a unui spectru larg de afecțiuni, dintre care numeroase sînt susceptibile să beneficieze de tratament. Toate afecțiunile din acest registru pot deveni o cauză de demență, deși multe din acestea duc la o demență ușoară. Particularitățile de comportament în afecțiunile însoțite de demență contribuie la stabilirea diagnosticului diferențial. Deosebit de utile în acest sens sînt și alte simptome neurologice, inclusiv tulburările oculomotorii, extrapiramidale, ataxiile, convulsiile sau miocloniile, precum și cele piramidale sau leziunile motoneuronilor periferici. În numeroase cazuri după BA aceste tulburări apar doar la etapele tardive ale afecțiunii.

Demența poate fi cauzată și de numeroase și variate afecțiuni genetice. Tab. 2 prezintă sumar manifestările clinice ale acestor afecțiuni, care pot fi utile în diagnostic, deși nu sînt totdeauna patente. Au fost observate de asemenea anumite forme fenotipice ale unor afecțiuni, notificate în tab. 2, de exemplu, BA, boala Creutzfeldt-Jakob și boala Gerstmann-Strassler-Sheinker.

Unii autori împart sindroamele însoțite de demență în "subcorticale" (de exemplu boala Parkinson și Huntington) și "corticale" (de exemplu Ba și BP). Există, însă, probe, că în demențele "subcorticale" există și tulburări corticale, precum și că în demențele "corticale" există și leziuni în compartimentele subcorticale. Ba mai mult, diferențierea acestor categorii de afecțiuni nu este unanim acceptată, ceea ce se referă în mod deosebit la BA cu manifestările ei eterogene.

Tabelul 1: Criteriile DSM III-R de diagnostic al sindromului demențial (DS)

În 1980, American Psychiatric Association a publicat în Manualul diagnostic (cunoscut sub numele DSM III), o definiție a demenței care s-a impus cu prisosință în lumea întreagă, permițînd astfel să se conducă studii comparative. În revizuirea din 1987, ea propune să se rețină următoarele criterii:

A. Punerea în evidență a unei alterări a memoriei pe termen scurt și lung:

Antrenarea în proces a memoriei de scurtă durată (incapacitatea de a percepe și a fixa informația nouă) poate fi pusă în evidență, constatînd la subiect imposibilitatea de a restitui numele a trei obiecte după un interval de 5 min. Interesarea memoriei de lungă durată (amnezia retrogradă) poate fi pusă în evidență, stabilindu-se la subiect incapacitatea de a evoca informația privind trecutul personal (de exemplu, ceea ce s-a întîmplat ieri, data nașterii, profesia) sau fapte memorabile, acțiuni, cunoștințe generale (de exemplu, nume de conducători de stat, date bine cunoscute).

B. Prezența a cel puțin unuia din semnele ce urmează:

1) Diminuarea gîndirii abstracte, pusă în evidență prin stabilirea incapacității de a găsi asemănări și diferențe între două cuvinte paronime, dificultatea de a identifica cuvinte, noțiuni și alte teste psihometrice.

2) Alterarea raționamentului, marcata prin incapacitatea de a elabora un plan acceptabil pentru rezolvarea problemelor în relațiile interpersonale, familiale sau de serviciu.

3) Alte tulburări ale funcțiilor simbolice (afazie, apraxie, însă fără disfuncții motorii). Agnozii pe fond de funcții senzoriale intacte, dificultăți în copierea figurilor tridimensionale, asamblarea cuburilor și dreptunghiurilor conform unor scheme propuse.

4) Modificări de personalitate, adică alterarea ei sau agravarea trăsăturilor premorbide.

C. Perturbările în A sau B tulbură în mod semnificativ activitățile profesionale sau sociale, ori relațiile cu semenii.

D. Nu apare în mod exclusiv în evoluția unui „delirium” (stare de confuzie).

E. Fie 1, fie 2:

- (1) punerea în evidență prin interogatoriu, examen fizic sau examen complementar a unuia sau mai multor factori organici, considerați drept cauză a dereglărilor;

- (2) în absența acestor date, un factor organic va fi suspectat dacă tulburările mentale non-organice sînt accentuate, de exemplu, depresia majoră.

**Tabelul 2: Categorizarea nozologică a cauzelor
demenței la adulți**

I. Demențe ireversibile:

1. Demențe de tip degenerativ:

a) Grupa demențelor de tip Alzheimer:

- boli Alzheimer
- demența senilă de tip Alzheimer
- demența presenilă simplă Gillespie.

a) Grupa demențelor din bolile neurologice degenerative:

- boala Parkinson
- boala Huntington
- atrofiile cerebeloase
- boala de neuron motor (scleroza laterală amiotrofică)
- paralizia supranucleară progresivă
- hipotensiunea ortostatică esențială
- epilepsia

2. Demențe pe fond vascular:

- demența multifocală
- boala Binswanger
- demența lacunară

3. Demențe ireversibile prin agenți infectanți:

a) Encefalopatii de tip spongios:

- boala Jakob-Kreutzfeld
- boala Heidenheim
- boala Pick

a) Encefalopatii din SIDA, herpex simplex, herpes zoster.

4. *Demențe posttraumatice:*

a) post macrotraumatisme (deschise și închise)

b) post microtraumatisme repetate (demența pugilistică)

5. *Demențe anoxice:*

a) de origine cardiacă

b) prin intoxicație cu oxid de carbon

II. Demențe tratabile:

1. *Demențe reversibile prin agenți infectanți:*

- meningite și encefalite fungice
- meningite și encefalite bacteriene
- sifilisul nervos (paralizia generală progresivă)
- encefalite virale
- encefalite prin paraziți
- abcesul cerebral

2. *Demențe prin leziuni înlocuitoare de spațiu:*

- hematoame
- tumori (primare și metatstatice)
- granuloame (tuberculoza, SIDA)

3. *Hidrocefalia normotensivă Adams.*

4. *Demențe toxice:*

- alcoolică
- otrăvuri metalice sau organice
- iatrogene

5. *Demențe carentiale:*

- anemii megaloblastice (prin carențe de vitamina B 12 sau săruri de acid folic)
- pelagra (deficiență de vitamina PP)
- sindromul Wernicke și Marchiafava-Bignami (deficiențe de vitamina B1)

6. *Demențe dismetabolice:*

- insuficiență renală
- insuficiență hepatică
- hipercapnie
- hiper și hipotiroidism
- boala Addison
- boala Cushing

- hipercalcemie
- hiper și hiponatriemie
- hipoglicemie
- stări paraneoplazice
- lupusul eritematos diseminat
- vascularitele

Tabelul 3: Clasificările mai des utilizate sunt:

I. Demențe de cauză neurologică:

1. Demențe corticale:

- boala Alzheimer
- demența multiinfarct
- demența alcoolică

2. Demențe subcorticale:

- boala Parkinson
- psihozele Kosakoff
- paralizia supranucleară progresivă
- hipotensiunea ortostatică
- coreea Huntington
- boala Binswanger
- epilepsia.

3. Leziuni intracraniene:

- hematomul cronic subdural
- hidrocefalia internă normotensivă Adams
- tumorile cerebrale

II. Demențe de cauză medicală:

4. Encefalopatii:

- metabolice
- toxice
- inflamatorii
- infecțioase
- afecțiuni cardiorespiratorii cronice
- boli endocrine, tulburări electrolitice

III. Demențe de cauză psihiatrică:

5. Pseudodemențe:

- isterie
- depresie
- schizofrenie.

Tabelul 4: Clasificare etiologică:

1. *Grupa demențelor de tip Alzheimer:*
 - boala Alzheimer
 - demența senilă de tip Alzheimer
 - demența senilă și presenilă Gillespie.
 2. *Grupa demențelor arteriopatice (vasculare)*
 3. *Grupa demențelor de tip spongios:*
 - boala Jakob-Kreutzfeld
 - boala Pick
 - boala Gerstmann-Straussler-Scheinker
 - boala kuru
 4. *Grupa demențelor din alte boli neurodegenerative:*
 - boala Parkinson
 - coreea Huntington
 - paralizia supranucleară progresivă
 - hipotensiunea arterială ortostatică
 - epilepsia
 - boala neuronului motor
 - atrofiile cerebeloase
 5. *Grupa demențelor secundare:*
 - postraumatică
 - hidrocefalia internă normotensivă Adams
 - infecțios-virală
 - endocrină
 - carențiale-toxice
 - iatrogene
-

Pentru diagnosticul BA au fost elaborate numeroase seturi de criterii. Două din acestea, elaborate de grupurile de cercetători DSM-III-R și NINCDS-ARDRA, sînt cele mai curențe în folosință. Din criteriile DSM-III-R fac parte debutul insidios și frust al afecțiunii cu evoluție progredientă, fiind excluse toate celelalte cauze, ce ar putea forma o demență.

Cele mai precise criterii au fost elaborate de Institutul Național de tulburări neurologice comunicative și de grupul de studiu al Asociației de insult/boala Alzheimer și a tulburărilor ce țin de ea (NINCDS-ADRDA) (tab. 10). Ele permit a considera diagnosticul acestei afecțiuni drept cert, posibil sau probabil. La un subiect, ce satisface criteriile clinice ale afecțiunii, diagnosticul cert poate fi stabilit prin confirmare morfologică - prin cercetări histopatologice în biopsie sau necropsie, prin criterii neuropato-

logice specifice. Diagnosticul probabil necesită prezența unor caractere clinice ce includ tulburarea a două sau mai multe aspecte ale activității intelectuale, precum și a tulburărilor progresive ale memoriei în absența oricăror leziuni sistemice sau de altă natură ale encefalului, care ar putea forma o demență. Diagnosticul de BA posibilă se stabilește în baza sindromului demențial cu simptome tipice în absența altor stări ce l-ar putea da; acest diagnostic poate fi stabilit de asemenea în caz de tablou clinic bizar al afecțiunii. La pacienții cu BA, aplicînd aceste criterii a fost demonstrată sensibilitatea, fiabilitatea și specificitatea lor. Erorile sînt mai caracteristice nu în cazul de BA, ci în alte tipuri de demență.

Cea de a doua formă mai curentă de demență la adulți în țările occidentale o constituie demența multiinfarct (DMI), rata căreia constituie de la 10 la 25%. DMI se poate asocia cu BA în 15% din cazuri.

Tabelul 5: Criteriile de diagnostic al bolii Alzheimer

Boala Alzheimer probabilă

Criteriile de diagnostic conțin:

- o demență pusă în evidență printr-un examen clinic bazat pe Mini-mental test Folstein (1975), scorul Blessed (1968) și teste neuropsihologice;
- un deficit de cel puțin 2 funcții cognitive;
- o alterare progresivă a memoriei și altor funcții cognitive;
- absența tulburărilor vigilenței;
- un debut între 40 și 90 de ani, mai frecvent - la 65 de ani;
- absența unei afecțiuni sistemice sau cerebrale, care ar putea fi responsabilă de alterarea progresivă a memoriei și a funcțiilor cognitive.

Diagnosticul de BA probabilă

Se stabilește după criteriile următoare:

- o agravare progresivă a funcțiilor cognitive precise (cu afazie, apraxie, agnozie);
- o reducere a activității vieții cotidiene și tulburări de comportament;
- o istorie familială a tulburărilor identice, mai ales, confirmate anatomic;
- rezultatele paraclinice următoare: LCR (formulă citoclinică normală), EEG normală sau perturbarea formelor nespecifice a de-reglărilor lent-difuze, atrofie cerebrală sau scanner, care se agravează cu evoluarea lor succesivă.

După excluderea altor cauze ale demenței sînt compatibile cu diagnosticul de BA probabil elementele următoare:

- prezența unei faze evolutive în platou;
- prezența următoarelor semne: sindrom depresiv, insomnie, incontinență sfincteriană, halucinații, accese de agresivitate verbală sau fizică, aemotivitate excesivă, tulburări sexuale, slăbire;
- alte anomalii neurologice, ce survin în stadiul avansat al maladiei: hipertonie, mioclonie, tulburările mersului, crize convulsivante;
- un scaner cerebral normal pentru vîrstă.

Diagnosticul de BA probabil este incorect în caz de:

- debut brutal;
- semne neurologice de focar (hemipareză, dereglări de sensibilitate, dereglări ale cîmpului de vedere, crize convulsivante, tulburări de mers care survin la o fază inițială sau puțin evoluată.

Boala Alzheimer posibilă

Diagnosticul de BA se asociază cu următoarele argumente:

- prezența unui sindrom demențial;
- absenta unei afecțiuni neurologice, psihiatrice sau sistemice suficiente pentru a explica demența;
- prezența unei atipii în modul de debut, în sindromul clinic sau în evoluție, apreciată prin anamneza examenului neurologic, psihiatric și sistemic, teste neuropsihologice și examene complementare.

Acest diagnostic este compatibil cu existența altor afecțiuni cerebrale capabile de a forma o demență și ea nu poate considerată ca factor etiologic în acest caz. Ea poate fi utilizată în protocolul de cercetări, în care nu există decît un deficit cognitiv sever, ce se agravează progresiv, și nu există alte cauze identificabile.

Boala Alzheimer certă

Diagnosticul de certitudine constă în:

- reunirea tuturor criteriilor necesare de diagnostic al BA probabile;
- o confirmare anatomopatologică prin biopsie sau autopsie.

Pentru definirea diagnosticului în cadrul acestor stări patologice trebuie să se țină cont de datele investigațiilor morfopatologice. Certitudinea diagnosticului clinic și a celui verificat morfologic în BA variază de la 50 la 82%, în DMI - de la 40 la 80%. E deosebit de dificilă diferențierea demenței degenerative combinate și vasculare de BA sau DMI "pură".

Actualmente termenul "demență multiinfarct" se folosește în descrierea demențelor, care, precum se crede, ar fi cauzate de boala tromboembolică a encefalului. Demența constituie un rezultat al infarctului a unei cantități considerabile de encefal (100 ml), indiferent de topografia leziunii. Infarcte și mai mici ale encefalului, produse în structuri anatomice a căror integrație funcțională este esențială pentru buna funcționare a memoriei, de asemenea cauzează un sindrom amnestic, probabil cu tot cortegiul de simptome clinice ale demenței. Aceste leziuni au loc predilect în zonele de vascularizare ale arterei cerebrale posterioare, mai ales în regiunea ramurilor penetrante ale arterel[or comunicante posterioare sau ale arterelor cerebrale posterioare. Tulburările ischemice în patul vascular ale arterei cerebrale anterioare induc tulburări de competență, memorie și la abulie, care, chiar dacă nu constituie o demență "strictu sensu", generează, totuși, un tablou de stare mentală modificată. În mod similar, tulburările focale în lobii frontali, temporali sau parietali pot conduce la tulburări în starea neuropsihologică, putînd cauza manifestări demențiale mai accentuate.

În prezent nu există criterii diagnostice unanim acceptate pentru DMI. Unii clinicieni recurg la formula DSM-III-R (tab. 13), care caracterizează DMI ca fiind o stare cu debut treptat și evoluție progresivă, interesînd în grad diferit variate aspecte ale activității intelectuale, asociindu-se cu simptomatologie neurologică focală și cu semne clinice și paraclinice de modificări brutale în vasele cerebrale. La majoritatea pacienților cu DMI aceasta este însoțită de hipertensiune, iar estimarea ischemiei pe scara Hachinski are un scor de 7 sau peste. În prezent la bolnavii cu semne evidente de DMI nu putem exclude eventualitatea prezenței unei BA asociate. Criteriile de diagnostic DMI publicate sînt similare criteriilor de diagnostic pentru BA, însă nu beneficiază de o ilustrare morfologică detaliată.

Tabelul 6: Criteriile de diagnostic ale DMI

-
- agravare treptată, progresiune neuniformă, cu polimorfism în succesiunea abolirii funcțiilor la etapele precoce (unele funcții sînt afectate, altele - intacte);
 - semne și simptome neurologice de focar (de exemplu, accentuare reflexelor tendinoase, reflexe patologice, paralizie pseudobulbară, pareze etc.);
 - anamneza, investigațiile clinice și paraclinice indică o afecțiune vasculară cerebrală gravă, care poate fi în raport etiologic cu aceste modificări.
-

Boala Binswanger constituie o formă de DMI cu hemoragie gravă incompleta în straturile profunde ale substanței albe (encefalopatie arteriosclerotică subcorticală). La asemenea bolnavi demența este frecvent însoțită de ataxie și paralizie pseudobulbară.

Cu toate acestea DMI este însoțită de pierderea progresivă a funcțiilor simbolice, cauzând dezadaptarea ecosocială a bolnavilor (pierderea orientării, memoriei, limbajului, calculului, ideei), care, în sens calitativ sînt greu de diferențiat de cele produse în HDPE și, mai ales, în BA. În ultimele decenii au apărut lucrări, care elucidează diverse aspecte ale diagnosticului clinic și a patogeniei DMI, inclusiv, starea sistemului cardiovascular și gradul de ischemie însă doar în unele investigații se abordează probleme speciale de diagnostic diferențial în HDPE și DMI. Noi am considerat util a studia particularitățile clinice de manifestare, evoluție a DMI, a preciza unele mecanisme ale patogeniei și a le confrunța cu cele din HDPE, a pune în evidență cele mai relevante criterii de diagnostic diferențial. În literatura accesibilă practic lipsesc datele privind delimitarea DMI de BP și CCH. Dacă la etapele timpurii ale afecțiunii tulburările afective și emoționale sînt esențiale, ca și tulburările de comportament, atunci, probabil, acestea țîn de boala Pick sau de alte demențe, în cadrul cărora leziunea lobului frontal este patentă. Simptomele timurii tipice sînt constituite din tulburări caracteriologice, negativism, tulburări de percepție și dezinhibiție. Progresarea rapidă a dementei cu mioclonii generalizate, mai ales în caz de spaimă, mers titubant, sugerează o boală Creutzfeldt-Jakob.

Tabelul 7 Cauze genetice de demență la adulți

Tulburări	Tip transmitere ereditară	Vârsta de debut	Tulburări extrapiramidale	Tulburări cerebrale	Leziunile motoneuronului central sau periferic, sau leziuni musculare	Disarmonii oculomotorii	Malformații	Con-vulsii	Mio-clonii	Leziuni oftalmologice	Neuropatie periferică	Răspuns la tratament	Date variabile pentru diagnostic
Adrenoleucodistrofie (adrenomieloneuropatie)	XL	A			+			+				+	Insuficiența supra-renală – acizi grași macrocaterari
Ataxie-teleangiectazie	AR	A				+				+			Infecții repetate, teleangiectazii
Ataxie cerebelară și spinocerebelară	AR, AD	A, B	+	+		+	+						
Xantomatoză cerebrotendinoasă	AR	A		+	+					+	+	+	Xantomatoză tendoanelor, dihidrocolesterol în ser sau țesuturi
Atrofie dentatorubralpalidoluisiană	AD	A, B	+	+		+		+	+				
Boală Fabry	XL	A		+				+	+	+	+		Insult, anectazii cutanate, par-estezii periferice, insuficiență renală. Biopsia pielii.

Tulburări	Tip transmi-tere ereditară	Vârsta de debut	Tulburări extra-piramidale	Tulburări cerebrale	Leziunile motoneuronului central sau periferic, sau leziuni musculare	Disarmonii oculomotorii	Malformații	Convulsii	Mioclonii	Leziuni oftalmologice	Neuropatie periferică	Răspuns la tratament	Date variabile pentru diagnostic
Mielinizarea familială a vaselor cerebrale (boala Fahr, calcinoză stiopalidodontată, pseudohipoparatiroidism)	AR, AD	A, B	+	+				+		+			Hipokaliemie, osteopetroză.
Gangliozidoze GM1, GM2	AR	A	+	+	+			+	+	+			Modificări în oase. Analiză GM1-β-galactozidazei leucocitare, hexozoaminidazei A
Boala Gaucher	AR	A	+	+				+					Osteodinie, organomegalie. Analiza fosfatazei serice acide, β-gluco-cerebrozidazei leucocitare, măduvei osoase
Boala Hellevorden-Spatz	AR	A, B	+		+								

Tulburări	Tip transmitere ereditară	Vârsta de debut piramidale	Tulburări extrapiramidale	Tulburări cerebrale	Leziunile motoneuronului central sau periferic, sau leziuni musculare	Disarmonii oculomotorii	Malformații	Convulsii	Mioclonii	Leziuni oftalmologice	Neuropatie periferică	Răspuns la tratament	Date variabile pentru diagnostic
Boala corpilor poliglucozani	AR	A, B, C		+	+			+					Biopsia pielii, nervilor. Absența enzimei leucocitare de ramificare.
Porfirii	AD	A									+	+	Fotosensibilitate, hipertenzie, creșterea eliminării de acid δ-aminolevulinic și porfobilinogen
Epilepsie mioclonică progresivă (boală Unverricht-Lundborg)	AR	A, B	+	+				+					
Boala Wilson	AR	A	+	+		+				+		+	Cupru în ser și urină, ceruloplasmină plasmei. Biopsia ficatului.

Remarcă: Pentru numeroase maladii notate aici se tatonează metode de tratament. În diagnosticarea lor sunt deosebit utile tomografia computerizată și examenul transcranial Doppler.

Legendă: XL x-linkată, AD, autosomal dominantă, AR, autosomal recesivă, A – sub 35 ani, B – 35 – 65 ani, C – peste 65 ani.

După Coker (17).

Capitolul 2

PARTICULARITĂȚILE CLINICE ALE MANIFESTĂRILOR HEREDODEGENERESCENTEI PROGRESIVE A ENCEFALULUI (HDPE)

HDPE se caracterizează printr-un polimorfism larg, în funcție de vârstă și simptomele debutului, de gradul manifestărilor clinice, de evoluția procesului patologic.

Stabilirea clinică a diagnosticului de HDPE la debutul afecțiunii prezintă dificultăți deosebite. Criteriile de diagnostic cunoscute astăzi permit prin diagnostic diferențiat cu alte afecțiuni ale sistemului nervos să se suspecteze o formă nozologică sau alta. Erorile în termenul de diagnosticare sau cazurile de diagnostic ulterior infirmat de HDPE constituie de la 15 la 60%. Frecvent bolnavilor cu BA sau BP li se stabilește diagnosticul "sindrom organic al encefalului de etiologie incertă sau mixtă" sau "sindrom organic al encefalului cauzat de vârstă". Nu mai puțin de 73% din numărul acestor pacienți sînt luați în observație la etapele inițiale cu diagnosticul de "encefalopatie discirculatorie", iar în stadiile neglijate ale bolii - cu diagnosticul "demență vasculară sau aterosclerotică".

Dificultatea diagnosticului de BA constă în însăși definiția afecțiunii, în eterogenitatea ei genetică și în lipsa unor criterii stricte de diagnostic diferențiat. În cronologie opiniile investigatorilor privind această problemă au suferit o evoluție considerabilă. În literatura științifică medicală anglo-americană de neurologie gerontologică și psihiatrie în ultimii ani prinde teren concepția despre caracterul unitar al BA și demenței senile. Cu termenul de "boală Alzheimer" s-a început a desemna nu numai BA propriu-zisă (în concepția ei clasică), ci și cazurile de demență senilă de tip Alzheimer cu delimitarea respectivă a variantelor precoce (sub 65 de ani) și tardivă (după 65 de ani). Justețea modului unitar de abordare a BA în numeroase investigații este luată în dubiu, propunându-se în calitate de alternativă supoziția despre existența a două sub tipuri clinice diferite ale acestuia sau chiar a două entități nozologice cu tablou clinic și neuromorfologic similar.

Gajdusek D.C., susținând ideea despre heterogenitatea BA, considera, că la baza ei rezidă defectele genético-moleculare, care predetermină instalarea sub tipului respectiv al afecțiunii. Autorul nu exclude de asemenea posibilitatea influenței variațiilor factori patogenetici externi asupra manifestării fenotipice a afecțiunii.

Analiza factorilor de risc în BA este prezentată în lucrările U. Schreitner, St. Biedert, D.W.K. Kay. În aceste investigații sînt puse în evidență

cele mai gnomonice semnalmamente care influențează manifestarea clinică a polimorfismului afecțiunii: vârsta la care s-a produs debutul afecțiunii, prezența sindromului Down și demenței în familii, precum și factorii ambianței.

Influenta ambianței asupra patogeniei și manifestării clinice a heterogenității BA rămâne ocultă. Există relatări privind efectul patogenetic asupra debutului și evoluției BA a unor factori nefavorabili, notamente: traumatisme, infecții, intoxicații, inclusiv cu săruri de metale grele. În afara de vârstă și prezența sindromului Down în anamneza familială cele mai gnomonice semne de pronosticare a evoluției BA se consideră existența cazurilor de demență printre rude. Însă această ultimă afirmație este controversată de unii autori.

Cunoaște o circulație curentă ipoteza privind rolul aluminiului în patogenia BA. La baza ei rezidă rezultatele lucrărilor histochemice, care mărturisesc despre prezența unei concentrații sporite de aluminiu în plăcile senile și în glomerulii neurofibrilari. Investigațiile epidemiologice întreprinse special în acest scop au pus în evidență o serie de argumente că există o corelație între concentrația aluminiului în probele de apă potabilă și nivelul de demență în populație.

Concentrația excesivă a aluminiului în structurile encefalului în cadrul BA se poate explica prin pătrunderea lui în consecința dereglării barierei hematoencefalice (BHE) sub influența dereglării permeabilității membranelor determinate genetic. Vorbind la nivel de ipoteză, un asemenea defect ar putea avea rolul principal în etiologia BA (Kay H. et al.; Roberts E.). Aluminiul poate de asemenea să pătrundă în encefal într-o formă solubilă specială sau sub aspect de pulbere silicatică prin bulbii olfactivi sau pe cale intermediară prin sistemul de circulație a fierului. Investigațiile epidemiologice efectuate în Israel (Kay H. et al.) au pus în evidență discrepanțe în nivelul de morbiditate a populației cu BA în funcție de regiunea geografică a sejurului lor anterior (este vorba de imigranți). Aceste date confirmă importanța unor anumiți factori ai ambianței în geneza polimorfismului afecțiunii și mărturisesc despre necesitatea investigațiilor ulterioare în acest sens.

Faptul că BA de obicei se instalează la persoanele de vârstă senilă sau senescentă nu exclude posibilitatea ca în patogenia afecțiunii să joace un anumit rol un careva agent infecțios neconvențional lent, care se inoculează în vârstă precoce și se manifestă doar peste câteva decenii.

În diverse investigații (Gajdusek D.C.; Roberts E.; Schreiter U. et al.) consacrate rolului factorilor ambianți în patogenia BA nu este elucidat pe deplin mecanismul heterogenității clinice a afecțiunii. Însă, în alte lucrări (Kay H. et al.; McGeer P.L. et al; Renvoize E.B.) se menționează în primul rând rolul factorilor genetici în instalarea afecțiunii.

În literatură sînt descrise circa 40 de familii, în care boala pe parcursul a cel puțin două generații s-a transmis după tipul autosom-terminal. Faptul debutului precoce al afecțiunii la toate rudele bolnave (de regulă, sub 50 de ani) confirmă existența unor factori genetici specifici care controlează debutul afecțiunii în limitele acestor familii. Analiza acestor genealogii ne permite să tragem concluzia, că majoritatea cazurilor de BA sau, cel puțin, acele în care se constată un debut precoce, comportă o etiologie genetică certă și pot fi transmise generațiilor viitoare. Drept argument în favoarea acestei ipoteze despre influența eredității asupra etiologiei BA servesc și datele privind concordanța fenotipică înaltă a gemenilor monozi-goți.

Nee L. et al. au avut în observație 17 perechi monozi-gote, 40% din care erau concordante, iar din 5 perechi dizigote doar două au fost concordante. S-a constatat că această corelație nu se referă la vârsta în care a debutat afecțiunea, deși la ziua examinării câțiva din gemenii la care nu s-a diagnosticat BA erau mai tineri de 60 de ani și, prin urmare, mai aveau când să se îmbolnăvească. Într-o familie gemenii monozi-goți și mama lor s-au îmbolnăvit până la vârsta de 40 de ani, deși părinții mamei la 70 de ani erau sănătoși. Autorii explică astfel de cazuri prin mutație de novo, care, probabil, s-a produs la mamă și s-a transmis generațiilor următoare. Intervalul mic dintre vârsta de debut al afecțiunii la perechile monozi-gote, conform datelor furnizate de literatură, constituie 12 ani. Aceste diferențe mărturisesc despre existența unei corelații anumite între factorii genetic determinați și ambianți, care influențează vârsta de debut al afecțiunii și evoluția ei. Studiarea ulterioară a gemenilor mono- și dizigoți a permis să se elucideze anumite aspecte patogenetice ale polimorfismului clinic al BA. Există, însă, argumente nu mai puțin valide contra ipotezei despre condiționarea genetică a etiologiei BA și, în primul rând, faptul că majoritatea cazurilor de îmbolnăvire sînt sporadice.

Cota cazurilor autentic sporadice, sau fenocopiilor, nu este cunoscută. S-a constatat că 40-60% din cazurile de BA sînt sporadice. Chui H. et al. au remarcat că, după excluderea familiilor neinformative sub acest aspect din analiză, s-au dovedit a fi sporadice doar 35% din cazuri, și pe acest fond vârsta de debut al afecțiunii nu depindea de faptul dacă în familie existau cazuri de demență sau nu. Conform opiniei autorilor, între cazurile sporadice și cele condiționate ereditar nu există divergențe nici clinice, nici morfologice.

Contrar acestor opinii, prin investigații speciale s-a constatat ne omogenitatea cazurilor familiale și sporadice. Autorii presupun că cazurile sporadice de BA apar sub influența combinatorie a diferiților factori lezionalii, atât ambianți, cît și genetici (sau asocierea lor), care pot declanșa diverse mecanisme patogenetice responsabile de dereglările funcțiilor

mnestico-intelectuale. În formele familiale câștigă în virtualitate caracterul monocauzal al patogeniei. Prezintă interes lucrarea autorilor L.Heston et al., care au studiat familiile cu 125 de cazuri de BA, în care diagnosticul a fost confirmat morfopatologic. Drept martori au servit 51 de probanzi ai căror familii comportau alte forme de demență. S-a revelat că riscul cumulativ de ADN la părinți și alte rude apropiate ale probanzilor era mai înalt decât în lotul martor și în întreaga populație. Discrepanțele interesau în fond sporirea riscului la rudele de vârstă mai tânără ale probanzilor. Dacă afecțiunea debuta după 70 de ani, riscul pentru rudele probandului în cauză nu era mai înalt decât în întreaga populație.

Această investigație sugerează caracterul polifactorial al BA, comportând și un component genetic. Probabil că riscul pentru rude îl constituie vârsta debutului afecțiunii la proband, precum și gravitatea cazului (debutul precoce este urmat de o evoluție mai scurtă și de un tablou clinic mai grav și mai pronunțat în sens anatomopatologic). Se presupune, că sporirea riscului afecțiunii la rudele care au un proband cu vârstă mai tânără a debutului, care, la rândul său, are un părinte bolnav, vine să confirme modelul polifactorial. Cu această ipoteză coincide și faptul, că cazurile de sindrom Down se observă preponderent în familiile cu debut precoce al BA (Chui H.C. et al; Kay H. et al.).

Vom menționa, însă, că efectul diferit al vârstei de debut al afecțiunii probandului, descris de L. Heston, nu s-a confirmat prin investigații ulterioare. S-a constatat, că vârsta de debut al afecțiunii este un argument foarte precar în favoarea etiologiei genetice. Cu toate acestea, autorii consideră, că BA este într-atât de apropiată populației senile și senescente, că în cazurile de debut mai precoce putem să ne așteptăm la o influență mai masivă a factorilor genetici, decât în cazurile cu debut tardiv. Cota înaltă a corelației intra familiare presupune, totuși, o corelație intra familială a BA. În acest sens Chui H.C. et al. au determinat statistic, că dacă am admite diferențele în expresia genului, atunci 3% din rude fac boală la vârstă sub 60 de ani, iar restul - în perioada de la 60 la 80 de ani.

Spectrul de largă anvergură a leziunilor patologice și simptomelor clinice la subiecții cu BA ne permite să presupunem că în instalarea afecțiunii se antrenează mai mult de o genă și sînt necesari cîțiva factori pentru manifestarea ei. Analiza subtipurilor de BA cu debut precoce și tardiv confirmă teoria despre dubla modalitate a afecțiunii (subtipul cu debut precoce al BA presupune prezența unui tip eredo primar).

După cum relatează S. Gavrilova și coaut., aceste controverse pot fi reconciliate doar în cazul, în care s-ar admite supoziția că BA constituie un grup heterogen de demență cu sindrom clinico-anatomic similar și evoluție stereotip a afecțiunilor de diversă etiologie. O parte din formele

de boală incluse în acest grup este cauzată, probabil, de factori genetici, o altă parte - de factori ambianți.

Unele cazuri incluse sub noțiunea de "boala Alzheimer" pot fi condiționate atât de predispoziția ereditară, cât și de unii factori ambianți încă ne identificați. În fine, o anumită parte din cazuri poate avea o natură poligenică, adică prezintă rezultatul influenței câtorva gene, din care nici una prin sine nu poate declanșa evoluția afecțiunii.

Interpretarea clasificării clinice a loturilor fenotipice de BA este destul de schematică. Galasko D. et al. în baza simptomelor pseudofocale predominante în perioada debutului a distins trei sub loturi de bolnavi cu BA: 1) cu manifestări omogene, 2) cu prevalența afaziilor și 3) cu predominarea tulburărilor de percepție optico-spațială. Această clasificare, bazându-se pe o anumită raționalitate clinică, trădează, totuși, o abordare mult prea schematică a diagnosticului afecțiunii.

Mayeux R. et al., studiind lotul reprezentativ de bolnavi de BA i-a divizat în patru sub loturi: 1) bolnavi cu prevalența manifestărilor extrapiramidale (BA sporadică); 2) bolnavi cu manifestări extrapiramidale de genезă medicamentoasă; 3) bolnavi cu mioclonie - formă ușoară și 4) bolnavi cu mioclonie - formă gravă. Scopul acestor investigații consta în precizarea heterogenității BA. Autorii menționează necesitatea unei abordări diferențiate a diagnosticului și pronosticului afecțiunii și a instituirii terapiei medicamentoase.

În calitate de sub tipuri de BA au fost examinate de asemenea BA familială sau determinată ereditar și cazurile de BA însoțite de angiopatie amiloidă cerebrală (Селезнева Н.Д.; Chui H.C. et al). Autorii au pornit de la investigațiile lui Heston L. et al., care au descris frecvența în funcție de vârstă a trisomiei la cromozomul 21 și tulburări mieloproliferative la 30 de rude cu BA familială. Se trage concluzia privind virtualitatea unei dezorganizări brutale a cito-scheletului în acest sub tip de BA.

În literatură întâlnim relatări despre corelația dintre inaptitudinea de a scrie o propoziție și riscul sporit al BA familiale. S-a lansat ipoteza, conform căreia inconsistența genetică rezidă la baza apraxiei și afaziei, iar aceste sindroame pot servi drept markeri ai BA familiale (Chui H.C. et al). Alți investigatori au detectat un feed-back sau o lipsă de corelații importante între afazie și anamneza familială. Breitner J. și Falstein M. (Breitner J.C.S. et al.) nu recunosc faptul ca afazia-apraxia ar constitui niște semne clasice pentru BA și că existența lor ar mărturisi despre omogenitatea loturilor de bolnavi cu această afecțiune și ar indica asupra tipului familial. Acești cercetători folosesc agrafia ca un test puțin laborios pentru stabilirea gradului de gravitate al afaziei-apraxiei, care demonstrează, că vechimea bolii e de cel puțin 4 ani. S-a constatat de asemenea că riscul îmbolnăvirii pe parcursul vieții, inclusiv la 90 de ani, la rude

și la copiii părinților, care suferă de agrafie constituie 55% și presupune un tip de transmitere autosom-dominant. De menționat, că aceste controverse pot fi o urmare a diferitelor abordări metodologice ale studiului BA, precum și a stadiului de evoluție a afecțiunii.

Manifestările clinice în CCH se disting prin polimorfism de mare diapazon, care se manifestă prin variabilitatea vârstei bolnavilor la debutul afecțiunii, prin caracterul simptomelor primare și ritmul evoluției (Бадалян Л.О; Зинченко А.П.; Myers R.H et al; Shoulson I).

Tabloul clinic clasic al CCH se caracterizează prin triada de semne: hiperkineze coreice involuntare progresive, demență și ereditate autosom-dominantă. Primele simptome ale afecțiunii se declară după 40 de ani. Bolnavii devin agitați, distrați, irascibili, excesiv de mobili, frecvent schimbă postura. Apoi predomină hiperkineza coreică, la care ulterior se asociază demența progresivă.

Deși mișcărilor involuntare constituie simptomul major al debutului afecțiunii, la numeroși bolnavi modificările de conduită se constată și până la apariția coreei (Годухин О.В.; Петелин Л.С.). Modificările în sfera emoțională pot fi înregistrate cu un deceniu și chiar mai timpuriu decât tulburările kinetice (Синицына О.В.). Depresia constituie simptomul patent și mai precoce în sens neuropsihologic pentru CCH. Frecvent astfel de pacienți sînt în observația psihiatrului cu diagnostic de schizofrenie, și doar mai târziu, când apar mișcărilor involuntare, se stabilește diagnosticul corect. Dereglările emoționale, modificările personalității, care prodromează sau însoțesc debutul coreei, se observă la 50% din numărul bolnavilor (Сакварелидзе Л.Д.).

Astfel de subiecți sunt frecvent caracterizați drept impulsivi, stranii, "în preajma lor e greu să rezști", ei manifestă accese de furie și disperare. Aceste simptome ale dereglărilor emoționale și ale tulburării percepției la început pot constitui cea mai mare dilemă pentru bolnav și familie. Ulterior la dereglările din sfera afectivă se asociază tulburările de atenție, percepție, însușire: se îngustează cercul de interese ale bolnavului. O dată cu aceasta se reduce atitudinea critică față de starea sa, apare euforia. Se pot constata halucinații optice și acustice, stare de supraexcitare și idei maniacale confuze.

Particularitățile fenotipului CCH sînt considerate drept o rezultată a variabilității manifestărilor neurologice și neuropsihologice, a vârstei de debut al afecțiunii și evoluției ei. În orice lot de bolnavi cu CCH se constată cazuri ce diferă prin manifestările clinice ale simptomelor și evoluția afecțiunii. Pornind de la acest postulat, în literatură se delimitează diverse clasificări ale formelor clinice de CCH.]

Shoulson I. a propus concepția biotipului ca formă a afecțiunii înregistrate în familia concretă. Însă unii investigatori (Bloch M. et al.; Gusella

J.F. et al.) controversază această idee. După o altă clasificare (Farrer L.A.) tipurile de CCH se caracterizează conform unor semnamente neurologice și/sau neuropsihologice, istorice sau naturale specifice. A fost propusă de asemenea o clasificare mai simplă, bazată pe studierea semnelor clinice și viteza de evoluție a procesului patologic. De exemplu, s-a propus a distinge tipurile rigid și akinetic, juvenil, subcoreic, CCH-acoreic și alte tipuri complicate. Farrer L., Conneally P. disting câteva tipuri de CCH: juvenil-coreic, juvenil-rigid, adult clasic, varianta Westphal, rigid terminal.

În prezent se identifică cel puțin două variante clinice fundamentale de CCH: rigid și juvenil. Datele literare sînt contradictorii și nu există o opinie unanim acceptată în această chestiune.

Studiul pronosticului instalării și evoluției CCH se bazează pe analiza simptomelor clinice și altor factori, inclusiv simptomele de debut ale afecțiunii (Тульская М.П.; Farrer L.A et al.), factorii prenatali și legați de sex, numărul de ordine al nașterii subiectului concret între frați și surori. S-a constatat că vârsta de la debutul afecțiunii și momentul decesului depinde de succesiunea manifestării simptomelor neurologice și neuropsihologice, de tipul diskineziei, de sexul probandului și părintelui bolnav. Nu s-a detectat o careva corelație între sex și simptomele neurologice în caz de debut tardiv al afecțiunii. Pronosticul în forma juvenilă este mult mai sever. În această situație, dacă este bolnav tatăl, iar simptomele de debut s-au manifestat până la vârsta de 15 ani, rigiditatea se pronostică ca simptom major al manifestării CCH. În asemenea caz boala evoluează de două ori mai rapid decât în forma clasică la copii și adulți. Concordanța înaltă dintre manifestările clinice la gemenii monoziгоți în comparație cu cei heterozigoți mărturisește despre faptul că vârsta de debut al afecțiunii este determinată de mecanisme genetice (McDonald M.E. et al; Meissen G.J. et al.). Marea similitudine de vîrstă a debutului afecțiunii la rudele de gradul I în comparație cu rudele de gradul II și mai îndepărtate ne sugerează ideea, că un număr variat de gene accesorii modifică expresia genei responsabile de CCH. Influența sexului părintelui asupra vârstei de debut al afecțiunii la progenitură permite să facem supoziția că există factori transmisibili pe linie maternă. Probabil că ADN-ul mitocondrial sau alte organite extracromosomiale influențează asupra vârstei la care se produce expresia genei CCH.

Elucidarea factorilor legați cu vârsta de debut al CCH poate deschide calea spre o strategie terapeutică eficientă, spre tergiversarea debutului afecțiunii sau atenuarea manifestării ei (Бадалян Л.О.; Farrer L.A. et al; Stevens D.L.).

Problemele de etiologie și heterogenitate clinică a bolii Pick (BP) în literatură sînt elucidate mai puțin amplu decât aceleași întrebări referitoa-

re la alte unități nozologice în HDPE. În sens de geneză a afecțiunii se iau în deliberare trei factori, care determină tabloul fenotipic al manifestării bolii: existența cazurilor condiționate ereditar și cazurilor sporadice. Existența factorilor genético-moleculari în geneza afecțiunii o confirmă un pedigriu, în care printre 22 subiecți din patru generații au fost înregistrate 14 cazuri de BP (Neary D. et al.). De remarcat, că în familiile cu anamneză condiționată ereditar se constată cazuri cu debut precoce al afecțiunii și evoluție extrem de atipică a ei.

Au fost făcute supoziții precum că cazurile condiționate ereditar și cele sporadice ar face parte din diverse afecțiuni, însă acest punct de vedere nu a făcut priză la opinia științifică.

Conform părerii unei serii de autori, manifestările clinice, evoluția și caracteristica morfologică a acestor două sub tipuri de BP sînt puțin distinctive. Această concepție își găsește o expresie reală în polimorfismul clinic de larg diapazon al fiecărei forme de HDPE, considerată aparte, ceea ce, firește, se răsfrînge asupra proceselor de diagnostic și diagnostic diferențiat.

2.1 Caracteristica de ansamblu a subiecților luați în studiu

Noi am luat în observație 150 de bolnavi cu HDPE în vîrstă de la 36 la 83 de ani. Toți bolnavii au fost repartizați după formele nozologice și vîrstă (tab. 1). Din 150 de bolnavi 70 (52%) erau sub 65 de ani, în fond apți de muncă. Bolnavi de vîrstă mai puțin avansată (sub 65 de ani) au fost mai mulți în lotul CCH, ceea ce se explică prin debutul precoce al acestei afecțiuni. În numărul total de examinați au fost 108 femei (72%), în lotul de BA bărbații constituiau doar 8,8% (5 din 56 de bolnavi). Conform datelor furnizate de literatură, frecvența BA de asemenea are indici mai înalți la femei. Baza patogenetică a acestor discrepanțe nu este elucidată definitiv, însă, probabil, presupunerea că hormonii joacă rol în mecanismul instalării BA pare firească. În lotul CCH au fost 23 de bărbați (53,4%), femei - 20 (46,6%), ceea ce corespunde datelor din literatura de specialitate.

Vechimea manifestărilor clinice ale HDPE constituia de la 1 la 11 ani. În funcție de durata afecțiunii toți pacienții au fost repartizați în patru loturi temporale: I - sub 2 ani; II - sub 5 ani; III - sub 10 ani; IV - peste 10 ani (fig. 2). Cele mai reprezentative s-au dovedit a fi loturile II, III și IV, ceea ce se explică, probabil, prin posibilitățile de diagnostic și diagnostic diferențiat al acestor afecțiuni, precum și de gradul de adresabilitate pentru asistență medicală.

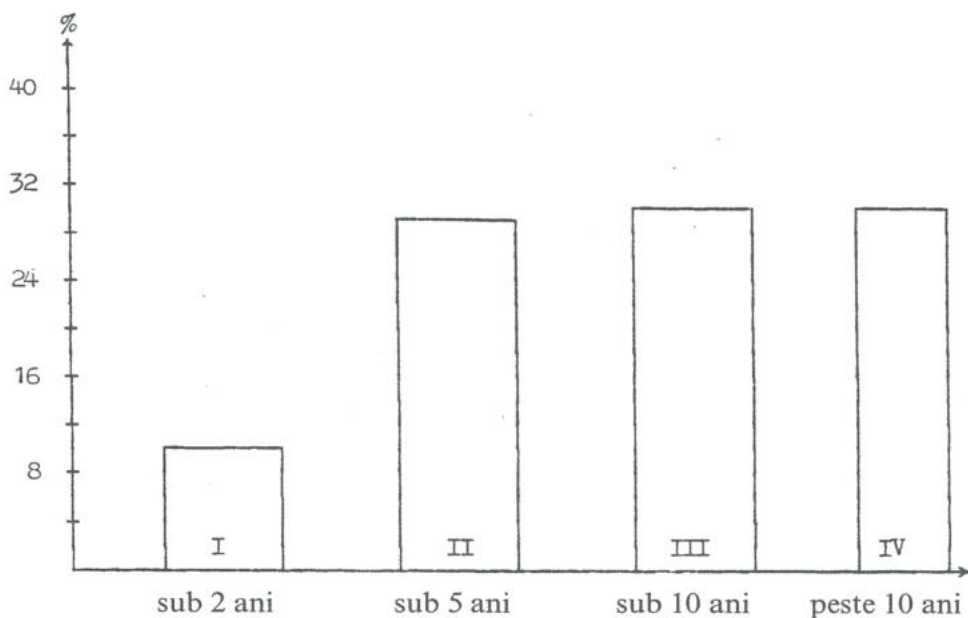


Fig. 2. Repartizarea bolnavilor cu HDPE în funcție de vechimea bolii. I, II, III, IV – grupuri de durată (sub 2 ani, sub 5 ani, sub 10 ani, peste 10 ani).

Vârsta la care a debutat afecțiunea. Există dovezi, că vârsta servește drept o valoare variabilă importantă în patogenia HDPE. Se presupune, că în BA debutul afecțiunii în vârsta precoce este condiționat de riscul înalt de a fi transmisă prin ereditate. Acest sub tip de BA se caracterizează prin modificări neuromorfologice mai pronunțate și mai extinse și prin pronostic sever (Гаврилова С.И.; Zimmer R. et al.). Au fost puse în evidență și unele diferențe în evoluția clinică și gradul de manifestare a simptomatologiei la diverse etape evolutive ale afecțiunii în funcție de faptul, dacă ea a debutat în vârstă precoce sau tardivă (Morrison J.H. et al.; Mortimer J.A. et al.). Conform opiniei unor autori (Hayden M.R. et al.; Vonsattel J.P. et al.), vârsta la care a debutat afecțiunea și vârsta la care a survenit decesul în CCH se afla în raport direct de expresia clinică a afecțiunii, de gradul de manifestare și de succesiunea simptomelor. S-a constatat o corelație între sexul probandului, linia de transmitere și vârsta de debut al afecțiunii.

Tabelul 8: REPARTIZAREA BOLNAVILOR CU HEREDODEGENERESCENTE PROGRESIVE ALE ENCEFALULUI DUPĂ FORME NOZOLOGICE ȘI VÂRSTĂ

Grupuri de vârstă (ani)	Boala Alzheimer Σ = 56	Boala Pick Σ = 14	Coreea cronică Huntington Σ = 43	Demența multiinfarct Σ = 37	Total Σ = 150
Sub 40	–	–	8/43 18.6%*	–	8/150 5.3%
41 – 50	–	–	8/8 100%**	–	13/150 8.7%
51 – 60	2/56 3.57% 2/22 9.1%	4/14 25.0% 4/22 18.18%	12/43 27.9% 12/22 54.54%	4/37 10.81% 4/22 18.18%	22/150 14.7%
61 – 65	16/56 28.57% 16/35 47.7%	4/14 25.0% 4/35 11.43%	8/43 18.6% 8/35 22.86%	7/37 18.81% 7/35 22.86%	35/150 23.3%
66 – 70	14/56 25% 14/33 42.4%	3/14 21.43% 3/33 9.09%	1/43 2.32% 1/33 3.03%	15/37 40.54% 15/33 45.45%	33/150 22.0%
71 – 80	19/56 33.93% 19/33 57.6%	3/14 21.43% 3/33 9.09%	1/43 2.32% 1/33 3.03%	10/37 27.02% 10/33 30.30%	33/150 22.0%
Peste 80	5/56 8.92% 5/6 83.3%	–	–	1/37 2.7% 1/6 16.66%	6/150 4.0%

* – % și raportul dintre numărul de pacienți din grupul de vârstă dat și totalul bolnavilor;

** – % și raportul dintre numărul de pacienți din grupul de vârstă dat, cu nozologia concretă, și selecția de bolnavi în ansamblu

Tabelul 9: Vârsta medie la debutul afecțiunii în lotul de bolnavi cu HDPE și DMI

Afecțiunea	\bar{X}	S ²	S	C _v	$S_{\bar{x}}$	$\bar{X} - t * S_{\bar{x}}$	$\bar{X} + t * S_{\bar{x}}$
BA	61.03	39.38	6.27	10.28	0.8	59.35	62.72
BP	58.57	33.18	5.76	9.83	1.54	55.24	61.9
CCH	41.95	61.6	7.85	18.71	1.19	39.53	44.37
DMI	64.38	32.96	5.74	8.92	0.4	62.46	66.29

Legendă: \bar{X} – media; S² – dispersia; S – abatere pătratică medie; $S_{\bar{x}}$ – eroarea medie; C_v – coeficient de variație; $\bar{X} \pm t * S_{\bar{x}}$ – intervalul valorilor relevante.

Perioada de debut al afecțiunii se determina ca cea mai timpurie vârstă, la care la bolnav s-au manifestat particularități caracteristice premorbide (tulburări de memorie, dificultăți de orientare în spațiu, tulburări ale memoriei de restituție, pierderea dexterităților menajere, tulburări maniacale, stări depresive și afective), precum și tulburări motorii (mișcări coreice abia perceptibile, modificări de scris, mers).

Tabelul 10: Vârsta medie la debutul afecțiunii în lotul de bolnavi cu HDPE și DMI

Nr. de ord.	Grupuri de vârstă (ani)	BA Σ = 56		BP Σ = 14		CCH Σ = 43		DMI Σ = 37	
1.	Sub 30					33.3%	1/3*		
2.						7.0%	3/43**		
3.	31 – 40					73.3%	11/15		
4.						34.9%	15/43		
5.	41 – 45					42.9%	3/7		
6.						16.3%	7/43		
7.	46 – 50	0.0%	0/1	33.3%	1/3	58.3%	7/12	0.0%	0/1
8.		1.8%	1/56	21.4%	3/14	26.9%	12/43	2.7%	1/37
9.	51 – 60	8%	2/25	25%	1/4	20.0%	1/5	25%	2/8
10.		44.6%	25/56	28.6%	4/14	11.6%	5/43	21.6%	8/37
11.	61 – 65	9.1%	1/11	28.6%	2/7	0.0%	0/1	30%	3/10
12.		19.6%	11/56	50.0%	7/14	2.3%	1/43	27.0%	10/37
13.	Peste 65	10.5%	2/19					27.8%	5/18
14.		33.9%	19/56	–		+	+	48.6%	18/37

* – procentajul bărbaților și raportul dintre numărul de bărbați și totalul bolnavilor;

** – procentajul și raportul dintre numărul de bolnavi de vârstă dată și totalul bolnavilor.

Vârsta debutului afecțiunii la bolnavii luați în studiu varia în diapazon larg de la 28 la 69 ani (tab. 9). Valoarea statistică medie a acestui indice pentru toate unitățile nozologice a constituit $X = 56,16$, la $S^2 = 127,27$; $S = 11,28$; $Cv = 20,09$; $Sx = 0,92$. De remarcat, că debutul stărilor patologice se manifesta în perioada vârstei apte pentru muncă (vezi tab. 9). Aceasta confirmă importanța socială a problemei. Cea mai precoce perioadă a debutului este caracteristică pentru CCH: $X = 41,95$; $S^2 = 61,66$; $S = 7,85$; $Cv = 18,71$; $Sx = 1,19$ și, din contra, mai tardivă pentru BA: $X = 61,03$; $S^2 = 39,38$; $S = 6,27$; $Cv = 10,28$; $Sx = 0,8$. În lotul BP vârsta de debut a afecțiunii este întrucâtva mai mica decât în lotul BA, însă diferența nu are un caracter stabil. Tabloul se prezintă mai sugestiv, când repartizăm bolnavii după intervalele de vârstă (tab. 10). De exemplu, în lotul bolnavilor cu BA primele semne de boală s-au constatat preponderent la vârsta sub 65 de ani (66%), vârsta debutului corespundea perioadelor de la 46 la 68 de ani. În acest interval de vârstă s-au constatat două pusee ale incidenței, care pot fi considerate, probabil, drept vârstă critică: perioada 51-60 de ani (44,6% din bolnavi) și peste 65 de ani (33,9% din bolnavi). Perioada dintre 61 și 65 de ani se prezintă ca intermediară cu o cotă de 19,6%. În linii mari putem afirma, că pentru BA vârsta de debut al afecțiunii revine intervalelor de vârstă de la 51-60 la 65 de ani și peste. De remarcat, că în investigația noastră vârsta depășind 65 de ani are limită la 68 de ani.

În lotul bolnavilor cu BP vârsta de debut revine intervalelor de la 46-50 la 61-65 de ani. O dată cu vârsta se constată sporirea incidenței afecțiunii: în perioada de vârstă 46-50 de ani procentul bolnavilor constituia 21,4, în perioada următoare - 28,6, iar între vârstele de la 61 la 65 de ani el era maxim - 50.

În majoritatea investigațiilor (Blake R.D. et al.; Cooper D.N. et al.; Rosetelli C. et al.) se constată, că vârsta medie de debut al CCH oscilează între 35 și 42 de ani, însă în 6% din cazuri e posibil debutul afecțiunii la vârsta sub 21 de ani, și în 28% din cazuri - după 50 de ani. Rezultatele investigațiilor noastre confirmă prezenta unui vast diapazon de vârstă pentru debutul afecțiunii - de la 28 la 62 de ani. În lotul subiecților luați în studiu cazuri de formă juvenilă a CCH nu s-au înregistrat, totodată la 6 pacienți (13,95%) s-a constatat debut tardiv. Analiza grupurilor de vârstă mărturisește că debutul la majoritatea bolnavilor se produce în perioada dintre 31 și 50 de ani (79,1%). Pe cât se pare, acest interval de vârstă este cel mai critic pentru debutul CCH.

Pentru DMI s-a constatat o sporire a reprezentativității grupurilor de vârstă de la cele mai tinere spre cele avansate și un procent mai înalt în perioada de la 65 de ani și peste. Acești indici corelează cu datele furnizate de literatură (Hachinski V.C.; Zimmer R. et al.), ceea ce se explică prin particularitățile patogenetice ale evoluției dementei vasculare. În

același timp, cenzul de vârstă în DMI este cvazi similar cu cel al pacienților suferinzi de HDPE, ceea ce ne-a permis ulterior să considerăm acest grup drept lot de confruntare sub aspect clinic și patogenetic.

Analiza dependenței vârstei de debut al afecțiunii de sexul bolnavului nu a pus în evidență rezultate autentice. Aceasta poate să se explice prin numărul mic de bărbați în loturile de bolnavi cu BA și BP și prin repartiția lor uniformă în toate grupurile de vârstă. Pentru CCH repartiția bolnavilor după sex este confruntabilă, însă s-au remarcat tendințe monotipe de prevalență insignifiantă în diverse grupuri de vârstă. În lotul cu debut tardiv predominau femeile (9,3% și 2,3% respectiv). Însă aceste rezultate necesită un studiu special în grupuri mai reprezentative. Investigațiile noastre mărturisesc, că vârsta de debut al HDPE nu depinde de sex.

Rezultate mai stabile, care reflectă rolul vârstei de debut al afecțiunilor, în diagnosticul diferențiat al HDPE, au fost obținute prin analiza curbelor de acumulare pe grupuri de vârstă a cazurilor de boală (fig. 3). Nu este exclus, ca curba acumulării pe grupuri de vârstă pentru CCH să se afle în alt plan decât curbele de BA, BP și DMI. Vârsta de debut al afecțiunii pentru pacientul concret constituie un criteriu de înaltă valoare gnomonică în efectuarea diferențierii CCH de BA, BP sau DMI. Valoarea informativă a acestui semnalment în diagnosticul diferențiat al BA și BP este minimă, iar în unele perioade de vârstă, chiar nulă. Un anumit interes prezintă analiza comparată a curbelor BA și BP în perioadele de vârstă sub 65 de ani și a curbelor DMI. De remarcat, că la etape mai tardive valoarea lor diagnostică scade brusc.

Rezultatele investigațiilor noastre ne permit să tragem concluzia, că vârsta de debut în grupul de bolnavi luați în studiu varia pe un diapazon larg. Vârsta precoce de debut al afecțiunii este caracteristică pentru CCH, cea mai tardivă pentru DMI. În BA se constată o curbă bimodală de repartiție a pacienților cu ascensiuni critice în diapazoanele de 51-60 și 65-69 ani.

O repartiție similară este caracteristică și pentru CCH - ascensiuni la 31-40 și 46-50 de ani, ceea ce, probabil, reflectă anumite particularități patogenetice ale acestor afecțiuni. Pentru BP este caracteristică predominarea vârstei de debut în limitele 51-65 de ani. Datele literaturii (Штернберг Э.Я.) corespund cu rezultatele noastre. Cenzul de vârstă pentru DMI se apropie de cel înregistrat în loturile de bolnavi cu BA și BP, ceea ce ne-a permis a considera ulterior acest lot de bolnavi drept martor.

Curbele de acumulare pe grupurile de vârstă a cazurilor de boală ne permit să considerăm vârsta de debut al afecțiunii drept un semn de înaltă valoare gnomonică în diagnosticul diferențiat al CCH de alte forme de HDPE și DMI. Acest criteriu poate contribui la categorizarea bolnavilor de BA, BP și DMI în perioada de vârstă de 63-65 ani.

Rezultate similare au fost observate în lotul bolnavilor cu BP. Procentul persoanelor cu studii medii speciale sau superioare era mai înalt decât în lotul bolnavilor cu BA și constituia 57,14. În lotul CCH erau mai mulți subiecți cu studii medii incomplete (25,58%), iar numărul bolnavilor cu studii medii speciale și superioare nu se deosebea autentic de indicii respectivi din loturile cu alte manifestări ale HDPE (55,81%).

Confruntând indicii examinați, obținuți în loturile bolnavilor cu DMI și cu HDPE, s-a constatat că procentul subiecților cu studii superioare, medii speciale și medii generale este mai înalt printre bolnavii cu HDPE.

De menționat, că în loturile examinate nu s-au obținut diferențe statistic autentice pentru nivelul de studii, ceea ce are o importanță majoră în interpretarea rezultatelor testelor neuro-psihometrice. Repartiția uniformă a pacienților după nivelul de studii mărturisește despre absența unor tulburări pronunțate mnestic-intelectuale în selecția de bolnavi luți în studiu la vârsta lor infantilă și în adolescență.

În tabelul 5 este prezentată repartiția bolnavilor în funcție de modul lor de activitate în perioada premergătoare îmbolnăvirii. Categorizarea s-a efectuat prin sub divizarea loturilor în muncă fizică de efort, muncă fizică ușoară și muncă intelectuală.

Tabelul 12: Repartizarea bolnavilor cu HDPE și DMI după felul muncii

Forma nozologică	Cenzul de uinstrucțiune	Muncă fizică grea	Muncă fizică ușoară	Muncă intelectuală ușoară	Muncă intelectuală grea
BA	Numărul total de bolnavi	6	21	21	8
	% din lotul cu BA	10.71	37.5	37.5	14.29
	Procentaj din selecția în ansamblu	22.2	38.18	37.5	66.67
BP	Numărul total de bolnavi	2	4	8	0
	% din lotul cu BP	7.41	7.27	14.29	0
	Procentaj din selecția în ansamblu	14.29	28.57	57.14	0
CCH	Numărul total de bolnavi	8	21	11	3
	% din lotul cu CCH	18.6	48.84	25.58	6.98
	Procentaj din selecția în ansamblu	29.63	38.18	19.64	25.0
DMI	Numărul total de bolnavi	11	9	16	1
	% din lotul cu DMI	29.73	24.32	43.24	2.7
	Procentaj din selecția în ansamblu	40.74	16.36	28.54	8.33

În lotul bolnavilor cu BA un număr mare de pacienți au practicat muncă fizică ușoară (37,5%) sau muncă intelectuală ușoară (37,5%). La 14,29% din subiecți activitatea era legată de muncă intelectuală încordată, iar 10,71% efectuau munci fizice de efort. Aproximativ o jumătate din numărul bolnavilor (51,79%) era ocupată cu munca intelectuală. Deosebiri autentice între loturile de pacienți, a căror activitate ținea de munca fizică sau intelectuală, nu s-au înregistrat.

Pentru lotul BP este caracteristică preponderența subiecților care au practicat o muncă intelectuală ușoară (57,14%). S-a constatat o diferență insignifiantă între loturile de bolnavi ocupați cu muncă fizică și intelectuală, cu prevalența ultimei.

În lotul bolnavilor de CCH predominau subiecții ce practicau munca fizică (67,44%). Se ocupau cu muncă intelectuală ușoară 25,58%, iar cu muncă fizică de efort - 6,98%. S-a pus în evidență o diferență autentică între loturile de bolnavi ce practică muncă fizică și intelectuală. Preponderența subiecților, a căror activitate este legată de munca fizică, are o dublă explicație. Primo: în selecția de bolnavi cu CCH au fost incluși probanzii originari din raionul Ôamhor din Azerbaidjan. Firește, condițiile naturale și modul de viață în acest punct populat dictează necesitatea de a practica preponderent munca fizică. De asemenea toate cazurile de CCH sînt condiționate ereditar cu tip autosom-dominant. Nu este exclus, că ambianța psihologică în familie nu a instigat ambiția de a însuși specialități complicate. Vârsta de debut al afecțiunii la acest contingent de bolnavi este mai precoce decât în restul loturilor de bolnavi cu HDPE.

Analiza comparată a activității de muncă a bolnavilor de BA, BP și DMI mărturisește despre prevalența în lotul HDPE a subiecților care practică muncă intelectuală. Aceste date corelează și cu nivelul de studii. O deosebire autentică s-a constatat la confruntarea BA și DMI doar în lotul de pacienți ocupați cu muncă fizică de efort. În restul loturilor s-au constatat doar anumite tendințe. Diferențele puse în evidență caracterizează, probabil, doar selecțiunea concretă de bolnavi și tentativa de a extrapola aceste rezultate se va face cu multă circumspecție.

Starea familială. După starea familială toți bolnavii au fost repartizați în 4 loturi: căsătoriți, divorțați, văduvi, celibatari (tab. 13). În lotul BA cea mai mare parte din pacienți (44,6%) erau familiști, însă la momentul examinării deja erau văduvi. De asemenea este reprezentativ și grupul divorțaților (37,7%). La momentul luării în studiu erau casatoriți doar 12,5%, iar bolnavii celibatari constituie 5,4 %

Tabelul 13: Repartizarea bolnavilor cu HDPE și DMI în funcție de starea civilă

Forma nozologică	Cenzul de uinstrucțiune	Căsătorii	Divorțați	Văduvi	Celibatari
BA	Numărul total de bolnavi	7	20	25	3
	% din lotul cu BA	12.5	35.7	44.6	5.4
	Procentaj din selecția în ansamblu	17.1	48.8	44.6	27.3
BP	Numărul total de bolnavi	4	3	7	0
	% din lotul cu BP	28.6	21.4	50.0	0
	Procentaj din selecția în ansamblu	9.7	7.3	12.5	0
CCH	Numărul total de bolnavi	22	14	3	4
	% din lotul cu CCH	51.2	32.5	7.0	9.3
	Procentaj din selecția în ansamblu	53.7	34.2	5.4	36.4
DMI	Numărul total de bolnavi	8	4	21	4
	% din lotul cu DMI	21.6	10.8	56.7	10.8
	Procentaj din selecția în ansamblu	19.5	9.7	37.5	36.4

În lotul BP mai mult de jumătate din subiecți (78,6%) erau căsătoriți, (21,4) - erau divorțați. În lotul CCH familiștii la momentul examinării constituiau 51,2% , divorțații - 32,5% și celibatarii - 9,3%.

Studiul comparat al întregii selecțiuni de bolnavi mărturisește că cel mai mic procent de divorțați a fost în lotul DMI (10,8). Valoarea maxima a acestui indice apare în lotul BA (35,7%) și CCH(32,5%).

Nu este exclus ca în virtutea particularităților caracterologice premorbide, notamente: expansivitate, pedantism, paranoia, tulburări afective astenice, stări depresive, se subminează corelațiile în familie, ceea ce are drept rezultat un procent înalt de divorțuri. În studiul actual s-au constatat deosebiri autentice privind aceste indice între loturile BA, CCH și HDPE.

Afecțiunile antecedente. În literatura s-a luat în discuție ipoteza (Farrer L.A. et al.), conform căreia frecvența bolilor somatice în HDPE este inferioară datelor din populațiile respective. Se menționează, că în

familiile probanzilor cu BA s-a observat o incidență mai mare decât în întreaga populație a cazurilor de angiopatii cerebrale, de tumori ale encefalului (Воскресенская Н.И.). Frecvența etilismului printre rude depășește indicele respectiv pentru populație. S-a mai discutat legătura posibilă dintre anumite forme de HDPE, tulburări mieloproliferative și bolile autoimune.

În procesul de stabilire a diagnosticului HDPE se acorda o mare atenție datelor despre prezența în anamneza a afecțiunilor cardiovasculare și endocrine, dereglărilor metabolice, afecțiunilor sistemului nervos și tulburărilor psihice. În literatura nu există relatări despre starea somatică și antecedentele bolnavilor de HDPE în perioada premotorie instalării formelor de HDPE.

Noi am repartizat bolnavii cu HDPE și DMI în loturi conform datelor despre afecțiunile anterioare și informațiile despre noxele profesionale și intoxicații (tab. 14). S-a constatat că în lotul BA predominau subiecții, care au avut în antecedente un traumatism cranio-cerebral ușor (19,6%). De regulă ei nu au fost spitalizați în servicii traumatologice și au urmat un tratament în condiții de ambulator. La 12,5% din numărul de bolnavi cu BA anamneza comportă tulburări ale sistemului cardio-vascular, mai frecvent cardioscleroză aterosclerotică. În pacienții nu se aflau la evidența de specialitate și nu au urmat un curs de terapie respectivă. De obicei astfel de diagnostic era stabilit de generalist cu ocazia examinării la comisiile de expertiză medicală. La un pacient (1,8%) în anamneza s-a fixat o tensiune arterială înaltă, însă observarea în regim monitoring nu a pus în evidență prezența unor cifre înalte și nu i s-a instituit un tratament special. Modificări în sistemul bronho-pulmonar acuzau 12,5% din pacienți. Mai frecvent (5 subiecți) acestea erau bronșite. La un bolnav a fost diagnosticată pneumonie acută.

În lotul BP erau bolnavi cu stenocardie (14,7%) și boală ischemică a cordului. Doi pacienți în diferite perioade de timp consumau alcool, însă fără fenomene de etilism. Trei bolnavi au avut noxe profesionale (o bolnavă - asistentă medicală în sala de tratament, un alt bolnav a muncit o perioadă de timp la o centrală atomoelectrică)

Tabelul 14: Repartizarea bolnavilor cu HDPE și DMI după afecțiunea antecedentă (din anamneză)

	Afecțiunea	Lotul cu							
		BA		BP		CCH		DMI	
		nr. abs.	%	nr. abs.	%	nr. abs.	%	nr. abs.	%
Cardio-vasculară	Boală ischemică a cordului	0	0	3	17.6	8	18.6	35	94.6
	Stenocardie	1	1.8	2	11.7	9	20.9	3	8.1
	Boală hipertenzivă	1	1.8	0	0	0	0	37	100.0
	Varia	7	12.5	0	0	0	0	1	2.7
Bronhopulmonare		7	12.5	0	0	7	16.3	10	27
Endo-crine	Diabet zaharat	0	0	0	0	0	0	3	8.1
	Patologii tiroidiene	0	0	1	5.8	0	0	0	0
	Varia	0	0	0	0	1	2.3	0	0
Gastrointestinale		0	0	1	5.8	10	23.24	0	0
Neurologice	Consecințe ale insuficienței circulatorii cerebrale acute	0	0	0	0	0	0	33	89.2
	Boli infecțioase	0	0	0	0	0	0	0	8
	Traumatisme craniocerebrale (ușoare)	11	19.6	0	0	4	9.3	4	10.8
	Varia	1	1.8	0	0	4	9.3	1	2.7
Epilepsie		0	0	0	0	0	0	0	0
Psihice	Schizofrenie	0	0	0	0	0	0	0	0
	Traumatisme psihice	0	0	0	0	1	2.3	0	0
	Varia	0	0	0	0	0	0	0	0
Afecțiuni și noxe profesionale	Toxice industriale	5	8.9	0	0	0	0	4	10.8
	Pesticide	0	0	0	0	3	6.9	0	0
	Prelucrarea tutunului	0	0	0	0	0	0	0	0
	Noxe profesionale asociate	0	0	0	0	1	2.3	0	0
	Etilism	0	0	2	11.7	3	6.9	6	16.2
	Varia	2	3.6	3	17.6	8	18.6	0	0

În lotul CCH s-a constatat o incidență sporită a cazurilor de boli ale tractului gastrointestinal (23,2%). Doi pacienți au urmat tratamentul pentru boală ulceroasă a stomacului. Ceilalți au comunicat că au suportat gastrite. Diagnosticul de stenocardie a fost stabilit la 20,9%, de boală ischemică a cordului - la 18,6%. Cura de specialitate în staționar i s-a aplicat doar unui pacient. La restul bolnavilor diagnosticul a fost stabilit cu ocazia inspecțiilor medicale profesionale.

Așadar, la pacienții din lotul HDPE s-au constatat diverse afecțiuni somatice, notamente: bronșite, distonii vegeto-vasculare cu ascensiuni efemere ale cifrelor tensiunii arteriale, cardialgii. Modificările patologice în sistemul cardiovascular se manifestau sub formă de boală ischemică a cordului sau stenocardie (mai ales în loturile BP și CCH). Practic nu au fost semnalate discriinii în anamneză.

Analiza de corelație efectuată a permis să se stabilească, că la bolnavii cu HDPE, care au suportat traumatisme cranio-cerebrale, au avut contact cu pesticide, s-a înregistrat un debut mai precoce al afecțiunii decât la alți pacienți de același fenotip. În afară de aceasta, la toți s-a observat o simptomă neurologică difuză mai mult sau mai puțin pronunțată și disfuncții neuropsihologice.

Studiul comparat al datelor de anamneză privind afecțiunile antecedente (tab. 15) mărturisește despre înalta valoare gnomonică a acestor indici în procesul de diagnostic diferențiat al HDPE și DMI. Probabil, că între loturi există deosebiri statistic autentice, iar cele mai gnomonice criterii în diferențierea bolnavilor de BA, BP și DMI le constituie informațiile despre boala ischemică a cordului, boala hipertensivă, dereglările circulatorii în encefal, precum și noxele profesionale antecedente la confruntarea bolnavilor ce intră în loturile CCH și DMI.

Așadar, o influență anumită asupra manifestărilor clinice ale HDPE și DMI o exercită afecțiunile suportate anterior, care, în efect sumar cu alte date ale anamnezei, pot servi drept criterii gnomonice în procesul diagnosticului diferențiat.

Din proprietățile clinice comune pentru lotul HDPE fac parte, în primul rând, particularitățile tipice ale debutului afecțiunii, caracterul ei insidios, progresarea treptată și lentă. Este caracteristică de asemenea asocierea demenței progresive cu prezența tulburării diferiților componente, funcțiilor psihice superioare sau altor tulburări neurologice.

Nu lasă dubiu, că tulburările memoriei, atât după gradul de manifestare, cât și după succesiunea instalării pe parcursul progresării afecțiunii, ocupă unul din locurile centrale în procesul de degradare a funcțiilor psihice superioare la bolnavii cu HDPE.

Dereglarea progresivă a memoriei observată în BA are loc, conform afirmațiilor lui E. Ia. Oternberg, într-o anumită succesiune: de la complicat și abstract spre mai simplu, concret și emoțional mai pronunțat, de la achiziția cea mai veche spre cea mai recentă și mai tenace fixată.

Dismnezia în BA comportă un caracter fiziopatologic complex, a cărui structură nu este elucidată definitiv. Unii autori consideră, că sindromul amnezic în acest caz are un caracter pur bihipocampic (Huppert F.A. et al.). Se constată un deficit de codificare a caracterelor principale de informație ("percepție imperfectă"), ceea ce conduce la alterarea fixării și imprimării organice în memorie.

Tabelul 15 Elecția logico-matematică a celor mai relevanți indicatori de diagnostic al HDPE și DMI prin metoda χ^2 ținând cont de afecțiunile suportate din anamneză

	Indicatori	BA inf.	DMI		BP inf.	DMI		CCH inf.	DMI	
			prob.	limită diagn. optimă		prob.	limită diagn. optimă		prob.	limită diagn. optimă
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Afecțiuni cardiovasculare	Boală ischemică	84.936	0.0000*	2.00	28.628	0.0000*	0.00	46.196	0.0000*	2.00
	Stenocardie	0.168	0.6022	2.00	21.443	0.0000	2.00	8.726	0.0024	2.00
	Boală hipertensivă	73.384	0.0000*	2.00	35.378	0.0000*	2.00	65.279	0.0000*	0.00
	Varia	1.283	0.1606	0.00	0.788	0.5224	2.00	2.384	0.2108	0.00
Afecțiuni bronhopulmonare										
Afecțiuni endocrine	Diabet zaharat	4.692	0.0599	2.00	1.206	0.3731	2.00	3.622	0.0946	2.00
	Patologii tiroidiane	omogen	1.0000	—	2.696	0.2745	2.00	omogen	1.0000	—
	Varia	omogen	1.0000	—	omogen	1.0000	—	0.871	0.5375	2.00
	Afecțiuni gastrointestinale	6.326	0.0226	2.00	0.155	0.3936	2.00	2.133	0.0840	2.00
Afecțiuni neurologice	Consecințele ale insuficienței circulatorii cerebrale acute	77.416	0.0000*	0.00	35.378	0.0000*	0.00	65.279	0.0000*	0.00
	Boli infecțioase	omogen	1.0000	—	omogen	1.0000	—	omogen	1.0000	—
	Traumatisme craniocerebrale ușoare	1.285	0.1259	0.00	1.642	0.2643	2.00	0.050	0.2812	2.00
	Varia	0.054	0.4391	2.00	0.386	0.7255	0.00	1.478	0.1899	2.00
Epilepsie										
Tulburări de psihic										
Noxe profesionale	Toxice industriale	9.707	0.0030	6.00	8.424	0.0175	5.00	7.649	0.050	5.00
	Noxe asociate	omogen	1.0000	—	omogen	1.0000	—	0.050	0.2812	2.00
	Etilism	0.668	0.6022	2.00	1.592	0.1298	2.00	7.649	0.050	2.00
	Varia	8.53	0.0021	1.00	2.696	0.2745	1.00	49.196	0.0000*	1.00

Notă: asteriscul marchează cei mai relevanți indicatori de diagnostic diferențial.

Se presupune de asemenea, că amnezia în BA constituie un defect complex multifactorial, ce include tulburări de intelect și hiposexie (Bayles K.A. et al.). Există de asemenea un deficit de activare a codificării informației de durată și a procesului prosexic, care se referă la perioada anterogradă, episodică și instruirii instantanee. În acest proces este antrenată memoria anterogradă imediată, componenta "memoriei operative" paralel cu tulburarea selectivă a "jalonului efector central". Autorii presupun, că leziunea "jalonului efector central" are influență asupra modului de rezolvare a problemelor asociative. Afectarea în perioadă anterogradă conduce la confuzia defectelor amnezice tradiționale, cum ar fi dereglarea însușirii instantanee (cu interesarea preponderentă a sistemului limbic). Simptomele de ordin mai general ale amneziei se manifestă prin antrenarea în proces a "jalonului central efector" (predomină leziunile zonelor prefrontale ale cortexului).

Investigațiile morfopatologice mărturisesc despre un caracter relativ selectiv al structurilor encefalului în BA (Киктенко Л.И.). Se pune accent pe antrenarea preponderentă în procesul patologic a unor structuri asociative mai noi sub aspect filogenetic ale encefalului și asupra corelațiilor lor funcționale cu alte compartimente ale sistemului nervos central, inclusiv cu structurile responsabile de funcția mnestică (sistemul limbic, zonele prefrontale și parietale ale cortexului). Aplicarea tomografiei computerizate cu emisie de pozitroni a permis să se pună în evidență fapte suplimentare privind corelația structurilor cortexului și manifestărilor funcțiilor psihice superioare (Arai H. et al.; Clark C.M. et al.; Jagust W. et al.; Kumar A. et al.; Peppard R.F. et al.).

Starea memoriei, limbajului și praxiei în BA depind, în fond, de integritatea și metabolismul neocortexului asociativ și în mai mică măsură, de leziunile ganglionilor subcorticali, părții sensoriale sau motorii a cortexului. În pofida așteptărilor, nu s-au constatat corelații directe între rezultatele testării memoriei și indicii regionali ai metabolismului în zonele hipocampică și temporale inferioare ale cortexului. S-a observat mai curând o sporire, decât o reducere a metabolismului relativ în zonele hipocampice. Conform opiniei autorilor, structurile, care sînt antrenate efectiv în mecanismul memoriei, probabil, ocupă doar o porțiune mică din această zonă. În procesul investigației anume în această zonă se înregistrează deosebit de numeroase erori din cauza localizării ei conexe la baza craniului. Investigațiile ulterioare în acest sens vor permite să se decidă dacă lipsa corelației dintre metabolismul formațiunilor hipocampice și funcțiile memoriei la bolnavii cu BA constituie o descoperire valoroasă sau un artefact.

Ipotezele, care vin să explice mecanismele ce rezidă la baza amneziei anterograde și retrograde, precum și corelația lor, sînt dubioase și

contradictorii. Unele particularități de manifestare a amneziei anterograde în anumită măsură sînt similare cu cele observate în amnezia focală globală, deci pot fi explicate de pe aceste poziții. Contrar acestei situații, defectele retrograde conțin puține trăsături similare cu amnezia clasică și simulează mai curînd stările, în care există patologie la nivelul compartimentelor frontale ale encefalului. Majoritatea autorilor explică aceste divergențe prin absența unor teste directe de determinare a bazelor memoriei semantice generale (Bayles K.A. et al.; Huppert F.A. et al.; Ober B.A. et al.). Testele disponibile nu servesc doar la determinarea parametrilor memoriei, ci descriu de asemenea (fie chiar parțial) și sistemul de control al atenției sau sistemul "supervizual" al vigilenței (Allamano N. et al.; Basso A. et al.; Ober B.A. et al.).

Numeroși autori (Молчанова Е.К.; Штерберг Э.Я.; Basso A. et al.; Hodges J.R. et al.) sînt unanimi în faptul ca drept premisă a debutului BA servește amnezia. Inițial se compromite memoria evenimentelor recente, pe cînd evenimentele din trecutul mai îndepărtat se evocă vag și fără detalii. Frecvent amnezia este precedată de reducerea intervalelor de atenție, de fenomene hipoprosexice și de excitabilitate. Prin exerciții de vocabular s-a constatat, că tulburările de limbaj, care se manifestă la etapele de debut al afecțiunii, comportă trăsături afazice și contribuie la apariția celor menționate mai sus (Martin A. et al.).

Amnezia determinată prin modul de restituire de către bolnav a unui text recent citit este impresionantă: 26 (85%) din 30 de subiecți cu BA de grad ușor fără dereglări afazice au reprodus textul la cel mai jos nivel - scor 0. Conform părerii autorilor, acest scor reflectă destul de precis starea globală de demență și constituie unul din cei mai indicați determinatori ai memoriei operative (Bandera R. et al.; Benson J.T. et al.).

Pe măsura progresării afecțiunii se tulburau procesele de însușire a materialului vizual și verbal. În final, la bolnav se instalează incapacitatea de a folosi indicațiile pentru elaborarea strategiilor compensatorii. Se constată dereglarea gândirii abstracte.

În procesul testării bolnavilor cu BA de grad ușor și moderat dereglările memoriei anterograde ocupa unul din primele locuri printre tulburările funcțiilor psihice superioare. Autorii au pus în evidență o dublă disociere între starea funcțională a memoriei operative și de durată.

La etapele inițiale ale bolii R. Wilson et al. au constatat dereglări pronunțate de memorie pentru fenomene social-politice notorii înainte de debutul afecțiunii în marea majoritate de cazuri. Însă aceste rezultate sînt controversate de alte investigații (Moscowitz M.). Studiarea amneziei retrograde (Henderson V.W. et al.) a permis să se pună în evidență tulburarea evocării faptelor din autobiografie la 85% din examinați în stadiul moderat de manifestare a BA, ceea ce confirmă parțial autenticitatea

rezultatelor obținute de R. Wilson et al. Dat fiind, că în aceste lucrări s-a detectat doar o tendință statistic neglijabilă la conservarea în memorie a evenimentelor din trecutul îndepărtat, autorii (Henderson V.W. et al.; Wilson R.S. et al.) au ajuns la concluzia, că amnezia retrogradă în BA nu are gradație în timp. Spre regret, în aceste investigații au fost cooptați bolnavi cu grad divers de manifestare a afecțiunii și din această cauză este imposibil să se determine cu certitudine dinamica și gravitatea tulburărilor amnezice pe parcursul evoluției.

Unele investigații (puține la număr) au fost consacrate studierii particularităților tipurilor de memorie la bolnavi în cadrul formelor nozologice de HDPE. S-a constatat o mare disociere între bolnavii cu BA și cei cu CCH (Heston J.R. et al.; Ober B.A. et al.; Pillot B. et al.; Shimamura A.P. et al). De exemplu, bolnavii de BA au manifestat anumite facultăți în însușirea unor dexterități motorii și vizuale; ei au manifestat facultăți minime sau nule de memorie, în restituirea cuvintelor propuse. Din contra, bolnavii de CCH însușeau cu mari dificultăți dexteritățile motorii, însă răspundeau normal la testele verbale.

Amnezia este una din trăsăturile neuropsihologice cardinale ale CCH. Însă aceste tulburări până în prezent au fost doar parțial caracterizate și confruntate cu tulburările de memorie în BA și BP. Bolnavii cu CCH conservau orientarea adecvată și efectuau adecvat teste simple de investigație a memoriei. O testare mai detaliată, la care au fost supuși, a pus în evidență tulburări ale memoriei vizuale, reducerea posibilității de însușire a listelor de cuvinte, tulburări ale memoriei logice, ale însușirii asociative și imposibilitatea de a evoca informația autobiografică și social-politică din trecut (Некрасов А.И.; Butters N.; Butters N. et al.; Caine E. et al.; Flicker C. et al.; Perry E.K. et al.; Pillot B. et al.). Reducerea facultății de a evoca informația recentă este parțial cauzată de aluzia la manevrele de recunoaștere. Conform părerii lui N. Butters et al., activitatea dereglată în executarea testelor de studiere a memoriei pentru evenimentele recente constituie unul din cele mai fidele simptome caracteristice pentru bolnavii cu CCH.

Studierea memoriei retrograde de durată (Akiyama H. et al.; Caine E. et al.) pune în evidență o "curbă plană", care exprimă deperdiții echivalente de evocare pe parcursul tuturor deceniilor studiate. Acest model de deficit al memoriei retrograde este evident atât la etapele precoce, cât și la cele tardive ale afecțiunii.

Conform părerii unor autori, amnezia retrogradă este condiționată, probabil, de aceleași mecanisme, care rezidă la baza fixării noului material verbal. Se presupune, că sînt dereglate procesele de codificare și facultățile de a iniția evocarea informației semantice din memorie.

Problema amneziei retrograde continue și gradarea ei în timp s-a

discutat pe larg în literatura neurologică și numeroasele raționamente teoretice abundă de contradicții (Albert M.S. et al.; Butters N.). Însă nu s-a acumulat suficient material factologic, care ar confirma că anvergura și modelele amneziei retrograde ar putea servi drept markeri clinici gnomonici pentru efectuarea diagnosticului diferențiat între diverse forme de HDPE.

Un factor evident pretabil pentru diferențierea loturilor în HDPE constă în perturbarea nominației în BA, care este mai slab pronunțată în CCH. Pentru bolnavii de BA gradul de afazie nominală și gravitatea amneziei retrograde se află în raport intim (Flicker C. et al.; Hodges J.R. et al.). În CCH nominația și gradul de manifestare a disfuncției evocării retrograde corelează insignifiant. În discrepanța acestor rezultate unii autori văd mecanismele principale de manifestare a amneziei retrograde în BA, punând în evidență faptul, că perturbarea nominației are un rol major în acest jalon. Conform părerii altor investigatori, este puțin probabil ca disnomia să constituie gradientul de timp principal pentru amnezia retrogradă în cadrul acestor afecțiuni.

Afazia în BA poartă frecvent un caracter mixt - de recepție și de exprimare. Vorbirea devine stereotipică, bradilalică, evazivă, bolnavul reiterează detalii cu digresiune tematică. Au fost observați 25 de pacienți cu manifestări moderate ale afecțiunii. În 90% din cazuri au fost depistate perturbări afazice. Aceste dereglări erau circumscrise în cadrul afaziei receptive tip Wernike, celei amnezice sau transcorticale. Testarea reluată peste 12 luni a pus în evidență la toți bolnavii progresarea perturbațiilor afazice.

La stadiile precoce ale afecțiunii se constată mai frecvent erori semantice, nu însă și morfologice sau sintactice (Bandera L. et al.). Citirea în voce și repetarea orală sînt alterate mai puțin. Numeroși bolnavi erau în stare să restituie foneme separate. Totodată, "polemica deșartă" (Benson D.F. et al.) și perseverarea verbală cu valoare comunicativă neglijabilă constituie unul din semnele precoce observate în debutul BA.

Dereglările progresive ale limbajului se manifestă în incapacitatea de a urmări firul discursului, de a distinge elementul trivial de cel informativ. Bolnavii deseori confundă cuvintele, alegându-le mai curînd prin asociație acustică, decât după valoarea lor semantică. Conform cercetărilor S.I. Gavrilova și coaut., la bolnavii cu BA la etapa de demență "ușoară" se constată disprozodie (dizartria la începutul cuvîntului), care ulterior degradează spre logoclonii evidente și dereglări afazico-motorii. La etapa de demență gravă se observă, într-o măsură sau alta, delabrarea elementului motor al limbajului; abolirea totală a funcției limbajului se constată la etapa finală a evoluției BA. Se instalează mutismul sau emisia de automatisme verbale (logoclonii, palilalii).

Bandera L. et al. au remarcat, că la început apare incapacitatea ideatică la categoria concretă, apoi urmează dificultățile în alegerea cuvintelor și se agravează dereglările percepției.

Pe lângă erorile în executarea exercițiilor verbale, cea mai sugestivă tulburare în BA o constituie anomia, manifestată în procesul vorbirii spontane și în exercițiile de nominație a obiectelor sau imaginilor vizuale. Anomia se manifestă frecvent în stadiile precoce ale afecțiunii și mărturisește despre antrenarea în proces a relațiilor optico-spațiale. Posibilitatea de a citi cuvintele și facultatea intelectuală generală la senilii îndemni sînt grosso modo comensurabile. Se consideră, că bolnavii cu BA conservă în mare măsură posibilitatea de a percepe cuvintele. Kakmen E. et al. au studiat corelația dintre perioada latentă și precizia percepției cuvintelor la bolnavii cu BA și la persoanele senile indemne. Ei au constatat că vremea reacției la bolnavi este cu mult mai mare decât media de timp la oamenii sănătoși. Conform autorilor, percepția verbală rămîne intactă la stadiul precoce al BA, însă viteza recunoașterii cuvintelor se reduce brusc și, conform datelor analizei de discriminare, constituie un indicator foarte sensibil la disfuncțiile sistemului nervos central în BA.

O particularitate distinctivă a demenței în CCH o constituie absența simptomului clasic de afazie, observat în leziunile focalizate ale emisferelor encefalului sau în BA. Cu toate acestea, s-a constatat un spectru larg de tulburări verbale și lingvistice la bolnavii cu CCH. Disartria a fost descrisă printre primele manifestări neurologice ale CCH încă în 1841 de doctorul C. Waters, iar F. Darley et al. au întreprins o analiză scrupuloasă a manifestărilor clinice de "disartrie hiperkinetică".Limbajul oral al bolnavilor cu CCH în procesul evoluției afecțiunii devine mai sărac, se instalează o apatie inertă, care, treptat, ajunge până la mutism profund. Într-o serie de cercetări s-au menționat în mod special erorile în nominația obiectelor, comise de bolnavii de CCH.

Geratovitsh M. menționează dificultățile în alegerea cuvintelor pentru teste de nominație vizio-comparativă. Acest lucru este confirmat și de investigații mai recente. Însă unii autori au reușit să demonstreze doar o tendință insignifiantă spre deficiența de limbaj la bolnavii cu CCH supuși psihometriei.

Există relatări privind tulburările dexterităților de citire la bolnavii cu CCH, însă ele sînt destul de contradictorii (Obler L.K. et al.; Rodoll K. et al.). Cu ocazia testării pentru viteza vorbirii N. Butters et al. au constatat o tulburare evidentă în acest sens chiar la stadiile precoce ale afecțiunii. Există totodată opinia, că dislexiile, ca și disgrafiile constituie o urmare a evoluției sindromului coreic și disartriei.

Conform datelor de literatură (Darley F.L. et al.; Folstein M.F. et al.),

vorbirea internă, pornind de la nivelul de engrame, este conservată în mare măsură. Însă, o dată cu evoluția afecțiunii, bolnavii întâlnesc dificultăți în înțelegerea mesajului verbal adresat lor, ceea ce se manifestă prin incapacitatea de a respecta tema conversației, de a urma indicațiile complicate sau de a sesiza esența discuției. La stadiile de evoluție manifestă a afecțiunii s-au constatat fenomene de perseverare.

În comunicarea sa clasică A. Alzheimer a descris o boală cu demență progresivă, care, pe lângă afazie, alexie și agrafie, mai suferea de faptul, că "evident a uitat cum să folosească unele obiecte uzuale". A. Pik și H. Lipman de asemenea au observat cazuri de utilizare incorectă a obiectelor, de dereglare a gesticulației la această categorie de bolnavi și au estimat că aceasta constituie o manifestare a apraxiei ideatorii și ideomotorii.

Frecvența și, ca regulă, gradul înalt de manifestare a tulburărilor praxiei în BA sînt menționate de majoritatea autorilor (Штернберг Э.Я.; Katzman R.; Roth M.). Deși apraxia se constată doar într-o anumită parte din cazuri chiar de la momentul debutului afecțiunii și manifestării simptomatice focale, conform opiniei lui E. la. Oternberg, absența ei îndelungată și, cu atât mai mult, constantă, pune diagnosticul acestei afecțiuni sub dubiu.

Se constată, că particularitatea clinică a perturbațiilor praxiei consta în debutul lor abia perceptibil, în evoluția insidioasă spre agravare, precum și în corelația intimă a acestor simptome inițiale cu fenomenele de deteriorare intelectuală. Contrar acestei opinii, unii autori (Cummings J.L. et al.; Della Sala S. et al.) au observat apraxia la stadii relativ tardive ale BA, abia după ce s-a stabilit cu certitudine dereglarea memoriei și vorbirii. Se presupune, că în acest stadiu al afecțiunii apraxia se observă la 70-80% din bolnavi.

De Ajuriaguerra J. et al. au propus concepția, conform căreia apraxia în BA se derulează de la simptomatologia disocierii spațiului euclidian obiectiv la spațiul ideatoriu concret. Conform opiniei autorilor, această derulare se produce în ordine inversă însușirii normale a funcțiilor praxice în procesul ontogenezei. E. la. Oternberg consideră, însă, că simptomele de apraxie se cristalizează treptat în sindromul de amnezie evolutivă, care determină particularitățile clinice ale demenței progresive. Alți autori consideră, că în BA sînt posibile asocieri de dereglări motorii complicate și elementare, însă spectrul acestora este în mare măsură determinat de subgrupul fenotipic al bolnavilor de BA (De Ajuriaguerra J. et al.; Della Sala S. et al.).

Rezultatele aleatorii ale estimării și gradul de manifestare a formelor de sindrom al apraxiei în BA sînt determinate, probabil, de caracterul heterogen al materialului clinic, de stadiul evolutiv al afecțiunii. Rapcsak

S.L. et al. cu ocazia testării a 28 de pacienți cu BA au stabilit diverse grade de manifestare a simptomelor apraxiei ideatorii și ideomotorii. Totodată, caracterul perturbațiilor elementului motoriu era inegal. Autorii menționează, că apraxia mișcărilor imitative s-a dovedit a fi mai răspândită decât apraxia mimicii faciale și mișcărilor de torsiune axială, care erau relativ conservate.

Prin metoda regresiei logice s-a demonstrat (Muller W.K.), că pentru bolnavii cu BA există o probabilitate aproximativ de 2,8 ori mai mare să rateze testul de imitație manuală, de 3,1 ori - executarea exercițiului de praxie obiectivă și de 3,5 ori - efectuarea percuțiilor alternative cu degetele, în comparație cu lotul martor. Autorii au ajuns la concluzia, că în BA praxia este mai conservată decât posibilitățile logico-intelectuale.

Deși apraxia constituie un simptom tipic și patent în BA, în literatură există doar câteva investigații sistematizate (Della Sala S. et al.; Rapcsak S.L. et al.) a elementului motoric și a diferitelor aspecte ale praxiei la această categorie de bolnavi. În lucrările menționate s-a recurs la diverse abordări metodologice și de evaluare. Confruntarea rezultatelor acestor investigații este complicată de înțelegerea diferită a apraxiei, a naturii și clasificării ei (Хомская Е.Д.). Cercetările folosind tomografia computerizată cu emisie de pozitroni (Штерберг Э.Я.; Arai H. et al.; Kumar V. et al.; Peppard R.F. et al.) au deschis noi posibilități în studierea corelațiilor dintre cartografierea neuronilor locali de generesență și topografia tulburărilor neuropsihologice specifice în BA. Aceste descoperiri au evidențiat în anumită măsură deosebirile de concepția clasică de localizare structurală a perturbațiilor praxiei descrise în leziunile locale ale encefalului (Лурия А.Р.; Хомская Е.Д.). Conform concepției clasice a apraxiei, emisfera stângă la "dreptaci" are rolul decisiv în programarea și executarea mișcărilor voluntare atât la comandă verbală, cât și în imitație. Au fost obținute confirmări de prezență în limitele lobului parietal inferior al emisferei stângi a unor engrame motorii kinetico-vizuale, necesare pentru realizarea praxiei normale, inclusiv pentru controlul asupra executării mișcării membrilor. Foster N. et al. au studiat apraxia ideomotorie la 17 bolnavi cu BA folosind un set din 75 de teste, dintre care unele trebuiau să fie executate la comandă verbală, iar altele - prin imitație. Ei au constatat, că activitatea la comanda verbală se afla în corelație cu testele funcțiilor de limbaj și cu metabolismul glucozei în lobii senestro-laterali temporal și frontal. Totodată praxia de imitație depindea de rezultatele percepțiilor vizual-spațiale și de metabolismul la nivelul lobului parietal drept. Investigațiile ulterioare în acest domeniu au permis să se obțină date noi privind localizarea funcțiilor psihice superioare și să se selecteze cele mai gnomonice și mai precise metode de investigație.

2.2.1. Particularitățile polimorfismului fenotipic al bolii Alzheimer.

În literatură se întâlnesc din ce în ce mai frecvent publicații despre rolul important al factorilor ereditari în etiologia și manifestarea heterogenității clinice a HDPE. Până în prezent se folosește în mod curent subdivizarea formelor fenotipice clinice ale BA în tipuri și subtipuri. Însă această divizare este schematică. Devine tot mai importantă studierea manifestărilor polimorfismului clinic de pe pozițiile influenței factorilor ereditari și subdivizării formelor afecțiunii în sporadice și familiale (Воскресенская Н.И.; Гаврилова С.И.; Weitkamp L.R. et al.).

Acest fapt își găsește confirmare și în rezultatele investigațiilor genético-moleculare: a fost cartată gena BA familiale, au fost specificate anumite regularități în expresia genei proteinei b-amiloide, care are, desigur, un rol important în geneza afecțiunii. Studiarea ulterioară a manifestării caracteristicilor clinice ale formelor sporadice și familiale va permite să se surprindă noi regularități în manifestarea bolii, să se determine criteriile de diagnostic diferențiat și să se elucideze rolul factorilor exogeni în patogenia acestei entități nozologice. Sub acest aspect noi am considerat util să analizăm ansamblul de semnalmente ale manifestării fenotipice a formelor de BA familiale și sporadice. Noi am studiat totalitatea semnelor la diverse etape evolutive ale afecțiunii, inclusiv în perioada premonitorie instalării afecțiunii.

Vârsta medie a probanților în ziua examenului primar în toată selecțiunea constituia 66 de ani, în lotul cu formă familială de BA (BAfm) - 66,5 ani și în lotul cu BA sporadică (BAsp) - 67,1 ani. Diferența de vârstă a bolnavilor era nesemnificativă și nu s-au înregistrat deosebiri statistic autentice. Mai pronunțate erau diferențele autentice ale indicilor de debut al afecțiunii. S-a constatat, că în lotul BAfm vârsta medie de debut al afecțiunii este mai mică decât în lotul BAsp - 59,4 + 7,5 și 62,8 + 5,3 ani respectiv.

Evaluarea bolnavilor după scara ischemică Hachinski mărturisește despre faptul, că afecțiunea în ambele loturi s-a manifestat treptat, fără perioadă de intermitentă sau evoluție ondulată, ceea ce confirmă omogenitatea acestor criterii. Cele mai pronunțate deosebiri între loturi au fost evidențiate pentru astfel de caracteristici, cum sînt prezența și gradul de manifestare a simptomelor și sindroamelor neurologice, elementele induse de ateroscleroza asociată și cazurile de sporire tranzitorie a tensiunii arteriale. La nici unul din subiecți nu au fost evocate tulburări ale circulației cerebrale suportate, fie tranzitorii, fie acute. Modificările în starea somatică a bolnavilor cu BAsp se manifestau cu acuze, ce indicau

asupra caracterului vegetovascular al procesului, disfuncții ale tractului gastrointestinal și sistemului pulmonar. Mai frecvent la bolnavii cu BAsp s-au înregistrat episoade confuzionale nocturne, fenomene de depresie.

Evaluarea perioadei premorbide.

S-au specificat în ambele loturi nivelul de studii și modul de activitate profesională. La pacienții din lotul BAsp au fost înregistrate contacte autentice mai frecvente cu noxele profesionale și intoxicațiile (fumatul, consumul de alcool fără fenomene de etilism).

Deosebiri statistic neautentice au fost detectate la confruntarea numărului membrilor de familie și numărului de ordine a nașterii probanzilor. S-a constatat, că la bolnavii din lotul BAsp divorțurile erau mai frecvente, ei văduveau mai devreme în comparație cu lotul BAfm (inf. 4,583, prob 0,0331). Deși în lotul cu BA erau doar 5 bărbați, s-a constatat o preponderență statistic neautentică a bolnavilor de sex masculin cu BAsp.

Analiza afecțiunilor anterioare în anamneză denotă că la bolnavii cu BAsp s-au înregistrat autentice mai frecvent (inf. 4,648, prob. 0,0307) traumatisme craniocerebrale fără lipotimie și fără hemoragii subarahnoidiene. Modificările în sistemul cardiovascular se traduceau prin ascensiuni sau scăderi episodice ale tensiunii arteriale, fenomene de stenocardie și de ateroscleroză asociată. Aceste fenomene purtau un caracter mai frecvent și mai pronunțat și se manifestau clinic ca tulburări vegetovasculare. Însă nu au fost depistate diferențe relevante între loturi, s-au conturat doar niște tendințe la autenticitate statistică.

Deosebiri similare au fost detectate cu ocazia analizei afecțiunilor sistemului pulmonar și tractului gastrointestinal. În selecțiunea bolnavilor cu BA nu au fost înregistrate boli psihice.

Particularitățile debutului afecțiunii se evaluau ținând cont de tipul clinic al etapei inițiale de BA conform variantelor elaborate de N.D. Selezniova. La baza acestei tipologiei rezidă particularitățile manifestărilor incipiente ale afecțiunii: absența sau prezența dereglărilor corticale focalizate, afectarea preponderentă a uneia sau a câtorva funcții corticale. Respectiv au fost izolate următoarele tipuri de etapă inițială: amnezic, mono și polifocal.

Analiza clinică mărturisește despre prevalența tipului amnezic de debut al BAfm (inf. 18,609, prob. 0,0000) și a tipului poli- sau monofocal al debutului BAsp. În BAsp simptomul primar, de regulă, constă în amnezie care evolua lent. Pe parcursul evoluției afecțiunii s-au manifestat și alte simptome corticale focalizate, însă rolul primordial îi revenea dism-

neziilor. Pentru BAsp era caracteristică asocierea dereglărilor mnestice de grad diferit cu tulburările corticale focalizate (variate tipuri de afazie, componente de disfuncție a praxiei).

Datele din tab. 17 reflectă cele mai relevante rezultate ale analizei de discriminare prin metoda X^2 a totalității simptomelor neurologice în BAfm și BAsp, depistate la diferite etape evolutive ale afecțiunii în toată selecțiunea de bolnavi. Se face observată o diferență esențială între loturi a frecvenței și gradului de manifestare a unor simptome. Chiar la etapa inițială a afecțiunii în lotul BAsp s-a înregistrat o simptomatologie neurologică difuză: asimetria pliurilor nazolabiale, fenomene de hiperreflexie moderată, atenuarea reflexelor faringian și palatin. Deosebiri mai evidente s-au manifestat în cuantificarea posturală, tonusului muscular, stării reflexelor, inclusiv a reflexelor patologice și simptomelor de automatism oral. Au fost cercetate semnele sindromului amiostatic: tremor, simptom Westphal și proba de căpătâi, semnele de bradikinezie. Hipertonusul muscular era oligosimptomatic și avea mai mult un caracter plastic. La bolnavii cu BAsp în postura sensibilizată Romberg s-a constatat o ușoară balansare, cu ocazia efectuării probelor de coordonație la 4 pacienți s-a sesizat tentativa de intenție. Autentic mai frecvent ($p < 0,01$) și mai pronunțat în lotul bolnavilor de BAsp s-au evidențiat perturbările vegetovasculare. La bolnavii cu BAfm simptomatologia neurologică se reducea la prezența intensificării reflexelor tendinoase și la automatism oral oligosimptomatic.

La etapa de demență moderată aceste deosebiri deveneau mai pronunțate. Deosebirile cantitative autentice ($p < 0,01$) s-au înregistrat pentru astfel de semnalmente cum sînt hiposomia, starea tonusului muscular, reflexele tendinoase, sindromul amiostatic. Postura bolnavilor îmbrăca un caracter specific: spate rotund, reducerea bruscă a sinkineziilor normale, hipomimie. Aspectul general al bolnavilor amintea prin numeroase trăsături postura parkinsoniană. Pentru bolnavii cu BAsp erau caracteristice simptomele automatismului oral, reflexele patologice, hipertonusul muscular. Autentic mai frecvent ($p < 0,05$) se observau plîns sau rîs spasmodic, precum și un spectru mai vast de perturbații vegetovasculare.

În demența gravă și la etapa finală spectrul simptomatologiei neurologice în ambele loturi de bolnavi îmbrăca un aspect similar. Diferențele autentice ($p < 0,05$) se observau doar pentru astfel de simptome ca rigiditatea, tonusul muscular și starea reflexelor tendinoase, care la bolnavii cu BAsp erau mai pronunțate. Diferențele de frecvență și grad de manifestare a acceselor convulsive au fost statistic neautentice.

Prin confruntarea rezultatelor în loturile BAsf și BAsp (vezi tab.10) au fost detectate diferențe autentice pentru următoarele semnalmente: hiposmia, anosmia (inf. 5,426, prob. 0,0583), tonusul muscular (inf. 4,231, prob. 0,0638), hiperreflexia (inf. 5,642, prob. 0,052), prezența și gradul de manifestare a reflexelor patologice (inf. 5,432, prob. 0,0283), inclusiv a automatismului oral (inf. 5,032, prob. 0,0392), sindromului amiostatic (inf. 3,870, prob. 0,0702), perturbările vegeto-vasculare (inf. 4,521, prob. 0,0659). Cele mai evidente criterii care reflectă starea sferei psihomotorii, au fost râsul sau plânsul spasmodic (inf. 4,252, prob. 0,0501), anxietatea (inf. 4,001, prob. 0,0672), delirul de relație (inf. 4,528, prob. 0,0382), halucinațiile (inf. 4,345, prob. 0,0582).

Tabelul 17: Rezultatele elecției logico-matematice a celor mai relevanți indicatori de diagnostic diferențial al BAFm și BAsp pornind de la datele examenului neurologic al bolnavilor (metoda χ^2)

Indicatori		Limita diagnostică optimă	Inf.	Prob.
Hiposmie, anosmie		0.0	5.426	0.0583
Asimetrie a pliurilor nazolabiale		0.0	3.949	0.0986
Hipertonus muscular:				
– membre superioare		2.0	4.231	0.0638
– membre inferioare		1.0	4.956	0.0924
Rigiditate musculară generalizată		1.0	1.708	0.1927
Reflexe exagerate	bicipital	2.0	5.642	0.0521
	rotulian	2.0	3.022	0.0953
	achilian	0.0	2.732	0.0999
Reflexe patologice	dorso-palmare	0.0	5.432	0.0283
	plantare	1.0	3.843	0.0842
	de automatism oral	0.0	5.032	0.0392
	de prehensiune	1.0	1.404	0.2035
Sindrom amiostatic	postural	0.0	2.512	0.0942
	bradikinezie	1.0	3.870	0.0702
	simptom Westphal	1.0	2.525	0.1825
	tremor	1.0	4.144	0.0403
Tulburări vegetovasculare		1.0	4.521	0.0659
Crize convulsive		0.0	0.221	0.2648
Sfera psihomotorie	aspontaneitate	0.0	1.275	0.4483
	stare convulsivă	0.0	0.450	0.5092
	plâns sau râs patologic	0.0	4.252	0.0501
	anxietate	1.0	4.001	0.0672
	stări depresive	0.0	3.043	0.0840
	delir de relație	0.0	4.528	0.0382
	halucinații	0.0	4.345	0.0582

Analiza comparată a datelor testării neuropsihologice (tab. 18) a relevat, că în BAFm sînt mai pronunțate dereglările mnezice. Între loturi existau diferențe autentice pentru nivelul de reducere a funcției mnezice, atît de percepere (audio-verbală; inf. 2,873, prob. ,0691), cît și de evocare (inf. 3,733, prob.0,0362). Această disociere este mai netă la etapele de evoluție inițială cu manifestări moderate ale afecțiunii. În BAFm s-au manifestat de asemenea perturbări mai pronunțate în orientarea în timp și spațiu (inf. 2,368, prob. 0,0910). BAsp se caracteriza prin afazie, în special sub formă de disprosodie, statistic autentică (inf. 3,309, prob. 0,0543). Disfuncția limbajului motoriu manifestă tendință spre autenticitate (inf. 2,358, prob. 0,0901) și era mai caracteristică pentru bolnavii din lotul BAsp. În testele de examinare a praxisului au fost puse în evidență rezultate aleatorii, mai caracteristice pentru bolnavii cu BAsp. Gradul de manifestare a agnoziei era cvaziegal pentru ambele selecții de probanzi. Deosebiri neglijabile au fost relevate în procesul studierii funcției prosexice de concentrație. Probanzii din lotul BAFM au demonstrat performanțe psihometrice inferioare în acest test, însă divergențe autentice între loturi nu s-au constatat.

Tabelul 18: Elecția logico-matematică a celor mai relevanți indicatori de diagnostic diferențial al BAFm și BAsp pornind de la rezultatele testelor neuro-psihologice (metoda χ^2)

I n d i c a t o r i		Limită diagnostică optimă	Inf.	Prob.
Orientarea temporo-spațială		3.0	2.368	0.0910
Limbaj	de exprimare	4.0	3.309	0.0543
	de recepție	3.0	1.125	0.1322
	particularități lexicale în debitul oral	3.0	2.613	0.0904
	aspect motoriu	3.0	2.358	0.0901
	aspect sensorial	1.0	1.178	0.1533
	aspect semantic	2.0	1.178	0.1533
Memorie	de evocare a evenimentelor trecute	3.0	3.733	0.0362
	audio-verbală (operativă)	4.0	2.873	0.0691
	vizuală (operativă)	2.0	1.833	0.3571
Gnozia vizuală		2.5	1.358	0.1352
Praxia	dinamică și posturală	3.5	2.881	0.0843
	constructivă	0.0	2.566	0.0954
Procese prosexice		3.0	2.413	0.0865
Colaborare la testare		3.0	1.323	0.2468
S c o r		9.0	1.833	0.3571

Așadar, rezultatele investigației mărturisesc despre heterogenitatea fenotipică a BA cu cele două forme net distincte - familială și sporadică. Drept bază pentru diferențierea lor servesc rezultatele investigațiilor genealogice, particularitățile evoluției perioadei premorbide, vârsta de debut a afecțiunii, manifestările clinice inițiale ale afecțiunii, precum și ansamblul spectrelor de simptome și sindroame neurologice și neuropsihologice.

Cităm cazul clinic al unei bolnave cu BAfm.

A n a m n e z ă. Bolnava I.S., 62 ani. S-a născut într-o familie de 5 persoane din a patra naștere. Tatăl a sucombat la vârsta de 88 de ani după o perturbare acută a circulației cerebrale. Mama și fratele bolnavei sufereau de BA și au sucombat la vârsta de 77 și 73 de ani respectiv. A fost diagnosticată BA la sora mai mare, care în prezent se află în internatul psihoneurologic nr. 26 din Moscova.

Bolnava a absolvit 8 clase și lucra în calitate de desenatoare. Dezvoltarea anterioară nu prezintă particularități. În anamneză lipsesc datele despre intoxicații, deprinderi nocive, contacte cu noxe profesionale. După spusele copiilor, nu a suferit de boli somatice grave. S-a măritat la 18 ani. Are doi băieți. S-a distins întotdeauna prin caracter autoritar, despot, neînduplecat, isteric. Atitudinea față de bărbat și fiul mai mare era distantă.

La vârsta de 43 de ani a născut ultimul băiat. Fiind gravidă, începu să-l maltrateze pe fiul mai mare. În același timp apar simptome de dismnezie. Persoanele apropiate au observat, că bolnava făcea înregistrări în agendă pentru a nu uita. După nașterea mezinului toată atenția i s-a concentrat asupra lui și a început să manifeste față de fiul mai mare o atitudine ostilă. Cu timpul perturbări mnezice progresau lent. Bolnava uita să închidă robinetul, aragazul, locul obiectelor necesare. Aproximativ de la 51-52 de ani se observă reducerea bruscă a lexicului: a devenit taciturnă, se limita la replici scurte. Se agrava amnezia: uita denumirea obiectelor, nu putea face cumpărături, deoarece uita ceea ce trebuie să cumpere, pierdea banii, cheile, lăsa locuința deschisă. După 50 de ani a început să piardă treptat dexteritățile de menaj, apoi și obișnuința de a se îngriji singură. La 58 de ani în vorbire apar logoclonii și parafazii. La 61 de ani se constată o dispraxie accentuată, nu putea să se îmbrace cu forțele proprii. Nu se orienta în locuință și în stradă.

Starea neurologică. Mișcarea globilor oculari în deplină amplitudine. Nistagmusul lipsește. Reacția la lumină este normală. Se constată o asimetrie ușoară a pliurilor nazo-labiale. Deglutiția este liberă. Mișcările extremităților păstrează amplitudinea normală. Tonusul muscular este ușor accentuat cu elemente de elasticitate. Se constată o

hiperreflexie minimă pe ambele membre, D = S; spatele-cifoză toracică, lipsesc sinkineziile normale. Facies dismimic, se observă oligosimptomatică de automatism oral.

Probele de coordonare, sfera senzitivă nu pot fi examinate din cauza tulburărilor mnezico-intelectuale gravisime.

Starea somatică. *În plămâni se auscultă murmur vezicular, fără raluri. Zgomotele cardiace sînt pure, cu ușoară matitate, ritm normal. TA 140/80 mm Hg. Abdomenul la palpație este moale, indolor. Defecația și urinarea nu prezintă particularități.*

Testarea neuropsihologică. *Nu se pretează contactului productiv. Anozognozie completă.*

Cercetarea funcțiilor psihice superioare aduce pe primul plan defecte mnezice brutale atât pentru fixare, cît și pentru evocare. Disfuncția sferei limbajului se manifestă prin afazie mnezico-senzorială gravisimă, logoclonii, parafazii verbale. Se constată dezorientare totală în timp și spațiu, apraxie brutală și agnozie accentuată, perturbații severe ale intelectului.

Cazul clinic citat mărturisește despre prezența la bolnavă a formei familiale de BA, care a fost urmărită în pedigreeul dat pe parcursul a două generații la patru oameni. Trăsăturile caracteristice ale afecțiunii constau în debutul ei la vîrstă de 34-44 de ani, în manifestările clinice inițiale sub aspect de dereglări mnezice. E specific și faptul progresării treptate și îndelungate a amneziei, care pe parcursul a 7 ani constituia unicul sindrom caracteristic. Pe acest fond au apărut și alte simptome, dereglări ale funcțiilor psihice superioare, însă geneza acestora este corelată cu defectul mnezic. Acestea au fost, în primul rînd, afazia acustico-mnezică, dificultățile în alegerea cuvintelor, dereglarea orientării în timp și spațiu. Variatele defecte de limbaj (de exprimare și de fonație) au suferit modificări mai pronunțate la etapa medie și gravă de evoluție a afecțiunii.

Este important și faptul, că în perioada premorbidă starea somatică a bolnavei era satisfăcătoare. În anamneză lipsesc evocări despre deprinderi dăunătoare, intoxicații, traumatisme sau afecțiuni somatice grave. Însă în antecedente se constată astfel de trăsături caracterologice ale personalității premorbide, cum sînt despotismul, autoritarismul, neînduplecarea, isteria, care, conform datelor lui N.I. Vokresenskaia, permit o pronosticare corectă a riscului înalt de instalarea BA la femeile din grupul de risc sporit din familiile cu tare genetice.

În statusul neurologic al bolnavei s-a constatat o oligosimptomatică neurologică, care corespunde etapei evolutive a afecțiunii.

Așadar, bolnava I.S. suferă de forma familială a bolii Alzheimer la etapa de evoluție gravă a afecțiunii.

Pentru a ilustra diferențele dintre BAfm și BAsp cităm extrasul din foaia de observare clinică a unui pacient, la care a fost diagnosticată forma sporadică de BA.

Anamneză. Bolnavul K.V., 62 de ani. A crescut și s-a dezvoltat normal. A absolvit o instituție de învățământ superior cu profil tehnic și un timp îndelungat a lucrat în calitate de inginer principal la un birou de proiectare. În pedigriu nu au fost înregistrate cazuri de BA sau alte maladii însoțite de sindromul de demență. Tatăl a murit în al II-lea război mondial, mama a sucombat la vârsta de 78 de ani, suferind în ultimii ani de boală hipertensivă. Familia conține trei sibi. Examenul clinico-instrumental nu a diagnosticat la ei BA. Probandul are un fiu de 34 de ani, care este practic sănătos.

La vârsta de 48 de ani a suportat un traumatism cranio-cerebral ușor, pentru care a urmat un tratament în condiții de ambulator. Periodic se constatau paroxisme vegeto-vasculare cu ușoară ridicare a tensiunii arteriale și cardialgii. S-au înregistrat angine frecvente și bronșită acută la vârsta de 43 de ani. Obișnuințe nocive: a fumat până la vârsta de 48 de ani, consumă alcool (fără a face abuz). Neagă contactul cu noxele profesionale.

Afecțiunea actuală a debutat pe la vârsta de 59-60 de ani, când bolnavul a rămas surprins de imposibilitatea de a executa o lucrare de desen liniar, pe care ani de-a rândul o făcea fără mare efort. Fenomenele de apraxie progresau, a remarcat mari dificultăți de orientare. Pe acest fond au apărut semne de amnezie, care agravau starea bolnavului. În repetate rânduri a solicitat asistență medicală la policlinică la locul de trai, a urmat tratament terapeutic în condiții de ambulator fără efect evident. Din cauza incapacității de a exercita munca a fost nevoit să se ocupe cu un lucru mai puțin calificat, iar la vârsta de 62 de ani s-a pensionat.

Cu diagnosticul "Encefalopatie discirculatorie de geneză aterosclerotică?" a fost trimis la clinica de boli nervoase pentru precizarea diagnosticului și pentru tratament.

La internare acuza dificultăți grave de orientare în timp și spațiu, mnemastenii și hipoprosexie bruscă, creșteri periodice ale tensiunii arteriale însoțite de cefalee ușoară, cardialgii, labilitate psihică.

Starea neurologică. Mișcarea globilor oculari în amplitudine deplină. Nistagmusul lipsește. Acomodarea și convergența sînt întru-câtva reduse. Pupilele reacționează la lumină în mod normal. Se constată o ușoară asimetrie a pliurilor nazolabiale, sensibilitatea pe facies este normală. Se observă o ușoară deviere a limbii spre dreapta. Reflexul de deglutiție este ușor dereglat. Mișcărilor membrelor sînt normale ca ampli-

tudine. Se detectează un ușor hipertonus muscular al membrelor după tipul plastic. Se constată o hiperreflexie moderată, D = S, mai accentuată pe brațe. Probele de coordonare sînt executate corect, însă se face observat un tremor de intenție. Facies dismimic. se relevă o oligosimp-tomatică de automatism oral, spate ușor rotunjit, reducerea sinkineziilor normale. Simptomele Westphal, proba căpătâului sînt slab pronunțate. Simptomul de elongație și semnele meningiene sunt negative.

Testarea neuropsihologică. *Se angajează în discuție prompt, logoreic, agasant, vorbind disprosodic și dismimic. Este dezorientat în timp, nu poate indica corect anul curent, luna și data.*

În sfera limbajului se constată elemente de afazie senzorială și acustico-mnezică. Prezintă mnemastenie la evenimentele curente, cu confabulație. Se constată dificultăți considerabile în identificarea numerelor și literelor. Nu distinge gradația numerică. Manifestă disaritmetrie (acalculie).

Se fac observate defecte profunde ale praxiei constructive și posturale. Este perturbată praxia dinamică. Se depistează agnozie pentru obiecte.

Se relevă o epuizare și o rigiditate pronunțată a proceselor psihice, precum și perseverații multiple. Anozognozie. Consideră că trebuie să se angajeze în câmpul muncii. Execută exercițiul, însă manifestă indiferență pentru performanțe. Nu admite, că ar fi comis greșeli.

În baza datelor clinice și de laborator și a cercetărilor instrumentale (inclusiv tomografia computerizată) a fost stabilit diagnosticul "Boala Alzheimer, formă sporadică".

Cazul clinic citat se caracterizează prin absența unei anamneze tarate ereditare, prin debut al afecțiunii la vârsta de 59-60 de ani, prin prezența simptomelor focale la etapa inițială a manifestării clinice a afecțiunii. Simptomul primar al debutului afecțiunii a constat din apraxii. Aproape concomitent au apărut defecte în sfera mnezică, care trădează tipul polifocal al perioadei incipiente a afecțiunii. O altă trăsătură caracteristică constă în evoluția mai rapidă a procesului, ceea ce a condus la dezadaptarea socială a bolnavului. În acest caz dispunem de informații despre influența unor factori exogeni nefavorabili: traumatism cranio-cerebral, afecțiuni somatice, care, probabil, au avut un anumit rol în geneza afecțiunii. Este particulară de asemenea și simptomatologia clinică neurologică și neuropsihologică, care în cazul concret este mai variată și difuză.

Așadar, rezultatele investigației mărturisesc despre heterogenitatea fenotipică a BA cu delimitare în cadrul său a două grupuri distincte: familial și sporadic. Semnele principale de diagnostic diferențiat între aceste

două loturi le constituie anamneza tarată ereditar, particularitățile evoluției premonitorii (prezența sau absența datelor despre afecțiuni somatice suportate, traumatisme cranio-cerebrale, intoxicații, noxe profesionale, precum și particularitățile caracterologice premorbide ale personalității), manifestarea și evoluția perioadei inițiale (vârsta de debut a afecțiunii, manifestările clinice incipiente, ansamblul semnelor de dispsihie, dramatismul evoluției), prezența și gradul de manifestare a semioticii neurologice, tipologia exteriorizării și evoluția perturbărilor mnezico-intelectuale la diverse etape ale afecțiunii.

2.2.2. Particularitățile polimorfismului fenotipic al coreei cronice Huntington (CCH)

Analiza manifestărilor clinice ale CCH în selecția bolnavilor încadrați în prezentul studiu mărturisește despre heterogenitatea genetică a afecțiunii și despre posibilitatea existenței în cadrul ei a unor forme fenotipice distincte. Pentru a determina aceste grupuri fenotipice noi am efectuat inițial calcularea coeficienților de corelație a ansamblului de simptome. Rezultatele obținute confirmă prezența unor corelații cu semnificație variată. Semnele, ale căror ansamblu a determinat delimitarea grupului, se aflau în coraport intim, fără a corela cu alte grupuri. De exemplu, un astfel de semnalment ca hiperkineziile mușchilor mimici se află în corelație autentică ($P < 0,005$) cu gradul de manifestare a unor semne cum sînt disartria, deglutiția, tonusul muscular, hiperkineziile de altă localizare, gravitatea afecțiunii. Totodată, acest semnalment nu se afla în corelație cu astfel de simptome ca bradikinezia, reflexele patologice, disbazia, probele de coordonație. Plus, relații corelative autentice ($P < 0,005$) au fost detectate între semnele de hiperkinezie generalizată, pe de o parte, și perturbările de deglutiție, afazie, disbazie, reflexe patologice pozitive, probe de coordonație, astazie în poza Romberg - pe de altă parte. Aceste corelații lipseau între semnalmentul menționat și bradikinezie, tremor etc. Corelații analogice s-au constatat și pentru restul semnalmentelor de determinare a fenotipului.

Pentru o stabilire mai precisă a structurii corelațiilor dintre ansamblul de semnalmente și izolarea fenotipică a grupurilor omogene a fost efectuată o analiză statistică pluridimensională a matricei coeficientelor valorilor individuale ale criteriilor pentru fiecare bolnav. Rezultatele analizei au permis a distinge cinci grupuri fenotipice cu corelații evidente în cadrul fiecăruia din ele.

Rezultatele investigațiilor au servit drept bază pentru a opta în fa-

voarea heterogenității fenotipice a CCH și a propune o variantă adaptată la necesitățile clasice de clasificare a grupurilor fenotipice ale CCH. În funcție de sindromul neurologic sau neuropsihologic dominant (sau a asocierii lor) au fost delimitate următoarele grupuri fenotipice de CCH: 1) hiperkinetic, 2) hiperkinetico-psihic asociat, 3) psihic, 4) akinetico-rigid, 5) cerebelar.

Grupul fenotipic hiperkinetic. În tabloul clinic al bolnavilor incluși în acest lot cele mai caracteristice simptome au fost mișcărilor spasmodice - hiperkineziile. În toate cazurile debutul afecțiunii se caracteriza prin prezența mișcărilor involuntare apărute, în primul rând, pe mușchii mici ai faciesului (ochi, buze, frunte) și ai degetelor de la mână. Mișcărilor simulau acte motorii voluntare de tipul clipirii, încruntării sprâncenelor și frunții, tapajului la pian etc. Inițial hiperkineziile se manifestau în cazurile de emoții, precum și în cadrul efectuării unei munci fizice de efort. Ulterior ele se extindeau, cuprinzând noi grupuri de mușchi. S-a constatat extinderea pe verticală descendentă a procesului în următoarea succesiune: faciesul - gâtul - degetele mâinilor - brațele - trunchiul, membrele inferioare. Hiperkineziile apăreau inițial ca niște acte motorii involuntare, vizibile în examenul de specialitate prin aplicarea probelor diagnostice respective. Cu timpul ele îmbrăcau un caracter generalizat, determinând prin aceasta forma fenotipică a lotului concret de bolnavi. Sindromul hiperkinetic se accentua, observându-se un raport direct între evoluția și gravitatea lui cu vechimea afecțiunii. Pornind de la gradul de perturbare a funcțiilor motorii, au fost distinse trei stadii ale afecțiunii: I - ușor, II - mediu și III - grav.

În stadiul I al afecțiunii clinic se determinau semnalmente inițiale de afectare a sistemului nervos. Bolnavii puteau să meargă, să se îngrijească singuri, să execute munca lor obișnuită. Mișcărilor coreice la ei erau abia perceptibile și puteau fi sesizate doar prin examen de specialitate și teste de solicitare. Tot în acest stadiu la bolnavi apar dificultăți în executarea mișcărilor voluntare de precizie, în practica unei munci de înaltă calificare, care necesită eforturi intelectuale, precum și în timpul oboselii și muncii îndelungate.

În stadiul II se determină net mișcări coreice. S-a constatat antrenarea în procesul patologic a diferitelor grupuri de mușchi, mișcărilor devin dezordonate, însă prin efort volitiv din partea bolnavului ele îmbrăcau un caracter rațional (de tipul îndreptarea coafurii, strângerea unei mâini cu cealaltă etc.). Sunt caracteristice habitusul bolnavului, postura și mersul lui. Bolnavii se deplasau cu forțe proprii, însă posibilitățile lor în executa-

rea diferitelor mișcări voluntare (mers pe linie dreaptă, mers în tandem, schimbarea bruscă a direcției la comandă, reproducerea unui desen) erau limitate. Se constatau disfazii cu caracter de disartrie. Nu toate cuvintele erau pronunțate clar, uneori se constatau aglutinare și substituție de foneme. Apăreau elemente de amnezie de fixare și de evocare a evenimentelor trecutului. Bolnavii pierdeau atitudinea critică față de starea lor, deseori manifestau agresivitate, uneori - beatitudine. Acest stadiu era determinat ca fiind de subcompensare.

În stadiul III al afecțiunii patologia menționată mai sus devenea decompensată. Se observau mișcări aleatorii, hiperkinezii generalizate brutale, care la tentativa de a efectua mișcări voluntare conduceau la "tempeastă coreică", "haos motoriu". La 2 bolnavi hiperkineziile au fost mai puțin accentuate, însă erau asociate de fenomene de bradikinezii, oligokinezii, care, la rândul lor, de asemenea conduceau la limitarea considerabilă a posibilităților motorii. Se constatau dereglări profunde de limbaj (neclaritate, substituție de cuvinte, alternare bruscă de timbru și intonație, incoerență în expunere a gândului). Pentru acest stadiu este caracteristică și disfagia, ceea ce conducea la pierderi ponderale considerabile la bolnavi. Pacienții nu puteau efectua acte motorii elementare pentru îngrijirea cu forțe proprii, aveau nevoie de asistența altor persoane, iar unii - chiar de asistență specializată. La o serie de bolnavi s-au constatat perturbații psihice, inclusiv demență accentuată.

Cităm un caz.

A n a m n e z ă. Bolnava G.P., 58 de ani, face acuze neclare, cu referință la mișcărilor involuntare. Din spusele rudelor, s-a îmbolnăvit la vârsta de 46 de ani, când pentru prima dată au apărut ticuri ușoare și sporadice în regiunea frunții și buzelor. Cu timpul gradul de manifestare a mișcărilor involuntare a sporit, iar peste 6 ani se observau deja hiperkinezii generalizate accentuate. Concomitent cu mișcărilor involuntare au apărut și devieri de comportament, caracterizate prin irascibilitate și ccvirulență, instabilitate motorie, hiperactivitate. Bolnava a fost spitalizată în repetate rânduri, însă tratamentul instituit nu a avut efectul terapeutic scontat. La 52 de ani devine invalid de gradul II, iar la 56 de ani - invalid de gradul I.

Starea neurologică. Mișcări hiperkinezice pronunțate de tip generalizat, care cuprind mușchii feței, gâtului, membrelor, trunchiului. Se constată mișcări involuntare constante, exprimate prin încruntarea frunții, tic palpebral, ridicarea sprâncenelor, zâmbet involuntar și intem-

pensiv, mișcări de aprobare cu capul. În timpul somnului și pe parcursul intervalelor scurte dintre accesele de hiperkinezie prosoposcopia relevă hipomimism și indolență. Mîinile și picioarele se află mereu în mișcare, bolnava ne fiind în stare să le stăpânească. Trunchiul balansează în diferite direcții. Vorbirea orală este neclară, bradilalică, cu nuanță surdă, incoerentă. Bolnava fosăie frecvent, emite sunete nearticulate. Se constată disfagie, se observă hiperkinezii și în mușchii limbii. Stă în poză încordată, cu tălpile plasate distant. În timpul mersului se poticnește, ridică prea sus picioarele, aruncându-le înainte, balansează lateral. Se constată o hipotonie moderată în toate grupurile musculare. Reflexele tendinoase și periostale la mîini sînt ușor exagerate, dar uniforme, iar cele geniculare și ahiliene sînt exagerate considerabil. Reflexele patologice și simptomele automatismului oral sînt pozitive. Se constată semne de demență avansată. Bolnava are nevoie de îngrijire permanentă.

Grupul fenotipic hiperkinetico-psihic asociat. Debutul afecțiunii se caracterizează prin modificări în sfera volitiv-emoțională, după 1,5-2 ani la ele se asociază mișcările involuntare. Perturbările psihice se manifestă sub formă de labilitate psihică, virulență, accese de anxietate, depresie. Cu timpul aceste fenomene se agravează, apar tulburări halucinatorii de tip paranoia și demență. Tulburările mnezico-intelectuale se caracterizează prin mnemastenii, hipoprofexie, se constată fenomene de apraxie și agnozie. Estimarea clinică a stării generale a bolnavilor mărturisește despre leziuni ale sistemului nervos, mai brutale și mai generalizate decât la bolnavii incluși în grupul fenotipic hiperkinetic.

Sindromul de hiperkinezie se declară pe fondul modificărilor psihice și progresează, interesând noi grupuri de mușchi. Inițial la 5 bolnavi ticurile musculare se observau în regiunea feței, simulând simptomele de debut al afecțiunii la bolnavii din lotul fenotipic I (încruntarea frunții, ridicarea sprâncenelor, tic labial). S-a înregistrat răspândirea verticală discendentă a sindromului. La 2 bolnavi hiperkineziile s-au declarat inițial la degetele mîinilor, simulînd mișcările de tapaj la pian. Treptat hiperkineziile s-au extins atît în ascensiune, cît și în discensiune.

La această categorie de bolnavi a fost relevată o corelație între gradul de manifestare a sindromului hiperkinetic și vechimea afecțiunii. Însă modificările hiperkinetice la ei erau mai puțin pronunțate decât la pacienții din lotul I. Un semn patognomonic important îl constituie progresarea concomitentă atît a sindromului hiperkinetic, cît și a perturbațiilor psihice. Gravitatea afecțiunii era în funcție de influența asociată a acestor sindroame.

Grupul fenotipic psihic. În tabloul clinic predominau modificările afectiv-excitative ale personalității, care se manifestau sub aspect de excitații psihomotorii, frecvent prin accese nemotivate de furie și agresivitate. S-au constatat labilitate a dispoziției (distimie), tendință la disforie, care alterna cu irascibilitate, anxietate, obsesie cu elemente de fobie. Se făcea remarcată o impulsivitate netă. Caracterologia premonitorie a personalității se manifesta sub formă de distimie, cvirulență față de membrii familiei și persoanele apropiate, excitabilitate, irascibilitate, autism. Aceste fenomene se agravau, progresau, conducând la modificarea sferelor mnezico-intelectuale și volitive. În consecință se complicau considerabil relațiile familiale, se producea deperdiția intereselor sociale și de menaj, se constata eschivarea de la munca sistematică. Dinamica evoluției și gradul de manifestare a semioticii se distingeau prin variabilitate. Aveau importanță influența factorilor nocivi exogeni în perioada premorbidă: traumatismul cranio-cerebral, infecția, abuzul de alcool. Evoluția afecțiunii era influențată și de anturajul de menaj familial nefavorabil. Progresarea simptomatologiei se manifesta prin sporirea cverulenței, brutalității, agresivității, depresiei. La 2 bolnavi au existat episoade de părăsire a familiei, de vagabondaj, la 1 subiect - un act antisocial. La 4 pacienți cu timpul s-a accentuat senzația de frică, anxietate, obsesie, au început să apară fenomene halucinatorii. Unul din bolnavi expunea idei de autotanazie pe fondul unei exacerbării a sindromului depresiv. Doi probanzi au expus idei maniacale de persecuție și prejudicii, suspiciuni față de membrii familiei și de efectivul medical. Pentru toți pacienții erau caracteristice mnemasteniile de divers grad de manifestare, disprosexie, fatigabilitate, aspontaneitate, lentoare și indolență față de propria situație și de starea celor apropiați. În toate cazurile s-a constatat agravarea fenomenelor demențiale, ceea ce conduce la desocializarea bolnavilor.

Agravarea demenței în dinamica afecțiunii ducea la scăderea fenomenelor depresive la bolnavi. Ideile maniacale deveneau mai puțin frecvente.

Perturbările motorii la bolnavii din această categorie erau mai puțin polimorfe și, de obicei, se manifestau pe fondul perturbațiilor psihice preexistente. Perioada dintre debutul afecțiunii și timpul de manifestare a sindromului coreic constituia 2-4 ani. Pe parcursul evoluției afecțiunii gradul de manifestare a sindromului coreic se accentua, însă, în acest lot de bolnavi nu a fost observat un coraport direct între gradul de gravitate al hiperkineziilor și vechimea afecțiunii. Evoluția afecțiunii ținea exclusiv de gradul de perturbare a funcțiilor psihice, iar sindromul coreic doar își lăsa amprenta pe evoluția afecțiunii, agravând dezadaptarea bolnavilor. În pe-

tagmus vădit. Antrenarea cerebelului în proces era confirmată de dizartrie. S-a constatat hipotonie musculară difuză.

Sindromul hiperkinetic moderat s-a constatat la toți bolnavii. Prozo-
scopia a pus în evidență mioclonii mimice (încruntarea sprâncenelor,
tic palpebral), mișcări involuntare în degetele mâinii. Progresarea afecți-
unii nu depinde de gradul de gravitate a sindromului hiperkinetic. Cu oca-
zia testării neuropsihologice au fost revelate perturbații de divers grad al
funcțiilor superioare psihice și, în primul rând, de memorie, diverse dere-
glări: afazie, apraxie, agnozie vizuală. Gravitatea afecțiunii nu depindea
de gradul de manifestare a sindromului de ataxie și demență.

Cităm un caz.

A n a m n e z ă. Bolnava U.O., 42 de ani, acuză mers titubant,
ataxie a mișcărilor voluntare, ușoare mioclonii în degetele mâinii și mus-
culatura mimică, mnemastenienie, hipoprosexie, modificări de limbaj și cali-
grafie, cefalee periodică, insomnie.

Dezvoltarea premonitoare nu prezintă particularități. A învățat bine,
a absolvit școala medie generală, școala tehnică specială, institutul. În
ultimul timp lucra în calitate de inginer. Menstrele au debutat la 14 ani,
fiind regulate și indolore. Este căsătorită de la vârsta de 26 de ani, divor-
țată de la 40 de ani. Nu are copii. A avut trei sarcini întrerupte prin avort
medical. În copilărie a suportat gripă, boli de răceală. Neagă eventualita-
tea traumatismului cerebral, intoxicației sau influențelor nocive.

La vârsta de 38 de ani rudele și colaboratorii au remarcat anumite
modificări caracterologice la bolnavă: devenise capricioasă, cverulentă,
periodic ursuză, plângăreață. În același timp, s-au făcut observate ele-
mente de abazie. Bolnava de asemenea a observat o anumită inaptitu-
dine în executarea mișcărilor voluntare (punea cu greu ața în ac, avea
dificultăți în executarea lipirilor filigrane cu ciocanul electric), disgrafii.

La vârsta de 40 de ani a suportat un traumatism psihic grav. Din
acest moment apar mioclonii moderate în degetele mâinilor, ceva mai
târziu și ale mușchilor faciali. S-a modificat limbajul, au apărut nuanțe de
dizartrie. Simultan s-a instalat mnemastenia, hipoprosexia, au devenit
mai frecvente perioadele de depresie și anxietate. Toate aceste fenome-
ne evoluau treptat.

Starea neurologică. Mișcarea globilor oculari e conserva-
tă în amplitudine completă. Se constată un nistagmus orizontal de mică
amplitudine. Au slăbit convergența și acomodarea. Reacția la lumină
este lentă. Sensibilitatea facială a rămas în limitele normei. Se constată

o uşoară asimetrie a pliurilor nazo-labiale. Reflexul de deglutiţie şi cel palatin sînt reduse. Se constată simptome moderat pozitive de automatism verbal.

Mişcărilor membrelor şi-au conservat amplitudinea. Se constată o hipotonie musculară moderată. Reflexele tendinoase şi periostale sînt exagerate, D = S. Se remarcă un clonus plantar bilateral.

În poza Romberg simplă se înregistrează o uşoară balansare, care se intensifică la închiderea ochilor. În efectuarea probelor de coordonaţie se observă tremurături intenţionate, ratarea reperului, tremor. Probele Sheffer, Weber sînt pozitive, se constată adiadocokinezie. Efectuarea mersului în tandem este imposibilă.

Se constată o uşoară hiperkinezie a muşchilor limbii şi feţei, degetelor de la mîna, sensibilitatea este intactă, simptomele de elongaţie şi cele meningiene sînt negative.

Testarea neuropsihologică. Se identifică perturbaţii în sfera limbajului: dizartrii, traduse prin dificultăţi de pronunţie a cuvintelor cu îmbinări de consoane. Perturbaţiile vorbirii sensoriale se manifestă în erori de distincţie a fonemelor opoziţionale. Se fac observate parafazii verbale, este dificilă percepţia construcţiilor semantice complexe.

Se constată o insuficientă evidenţă a sferei de percepţie spaţială. În probele sensibilizate de percepţie vizuală se fac remarcate elemente de agnozie a obiectelor, percepţia vizuală este fragmentară. Se constată dereglări pronunţate de percepţie tridimensională.

Se detectează o apraxie moderată, dificultăţi în evaluarea şi reproducerea structurilor ritmice.

Prezintă amnezie pronunţată de tip modal-nespecific. Se identifică o reducere a volumului memoriei (acustico-verbale şi vizuale), precum şi o agravare a deficitului de evocare operativă, mai ales în condiţii de interferenţă heterogenă, în acest cadru procesele la nivel de engrame fiind afectate la grad mai redus. Nivelul gândirii abstracte nu este interesat. Reacţiile pacientei sînt adecvate, are atitudine critică fată de starea sănătăţii sale.

Diagnostic: Coreea Huntington, formă cerebelară, la etapa de evoluţie moderată a afecţiunii.

Aşadar, investigaţiile efectuate ne-au permis să izolăm cinci loturi fenotipice de CCH în funcţie de sindromul neurologic sau neuropsihologic. Această variantă de clasificare recent elaborată în scopuri practice a loturilor fenotipice include două forme încă nespecificate pînă acum - hiperkinetico-psihică asociată şi cerebelară. Un semn patognomonic

important pentru forma fenotipică hiperkinetico-psihică asociată îl constituie prezența simultană a sindromului hiperkinetic și a perturbațiilor psihice în evoluție.

Debutul afecțiunii se caracteriza prin modificări în sfera volitiv-emoțională, iar peste 1,5-2 ani la acestea se asociau mișcările involuntare. Perturbațiile psihice se manifestau sub formă de distimie, cverulență, accese de anxietate, depresie. Cu timpul aceste fenomene se accentuau, apăreau halucinații paranoitale și semne de demență. Tulburările mnesticointelectuale se caracterizau prin mnemastenie, hipoprosexie pronunțate, fenomene de apraxie și agnozie. Estimarea clinică a stării generale a bolnavilor trăda leziuni mai brutale și mai generalizate ale sistemului nervos decât la bolnavii cu CCH din lotul fenotipic hiperkinetic. Gradul de gravitate a afecțiunii era în funcție de efectul asociat al acestor sindroame. La bolnavii, ce constituiau lotul fenotipic cerebelar, sindromul de abazo-ataxie era dominant în tabloul clinic al afecțiunii, iar virtualitatea sa diagnostică se apropia de 100%. Nu este exclus, ca procesul de organizare a actului motoriu să fie tulburat nu numai din cauza lezării nucleelor bazale, ci și de pe urma adromiei în ambele sensuri: cerebel - subcortex - cortex și disfuncției sistemelor neuronale din trunchiul encefalului, care se prezintă ca un sistem de transmitere neuronală, ce integrează organizarea verticală a actului locomotor. Sub acest aspect simptomele de ataxie trădează caracterul generalizat al procesului patologic la această categorie de bolnavi, fapt confirmat de rezultatele investigațiilor CT ale encefalului.

Capitolul 3

CARACTERISTICA PERTURBAȚIILOR FUNCȚIILOR PSIHICE SUPERIOARE LA BOLNAVII CU HEREDODEGENERESCENTE EVOLUTIVE ALE ENCEFALULUI

Au fost studiate manifestările tulburărilor mnezice în lotul bolnavilor cu BA. Au fost depistate defecte accentuate ale tuturor componentelor memoriei (tab. 19). Cea mai brutală reducere a funcției s-a constatat pentru memoria de fixare vizuală. Valoarea medie statistică dintre loturi a acestui indice era de $X = 4,80$ puncte, când $S^2 = 0,34$, $S = 0,58$, $Cv = 12,18$, $Sx = 0,88$ puncte, intervalele valorilor relevante fiind cuprinse în diapazonul $X - t$. $Sx = 4,65$ și $X + t$. $Sx = 4,96$ puncte, cu o tendință manifestă a acestui parametru spre cea mai mică valoare posibilă pe scara de testare. Restricția dispersiei parametrilor intervalului de valori relevante, valorile minime ale coeficientului de variație și ale erorii statistice medii indică, pe de o parte, o omogenitate pronunțată a indicelui investigat pentru toată selecția de bolnavi, pe de altă parte, confirmă prezența unei tulburări brutale ale acestei funcții la toți subiecții examinați.

Analiza calitativă denotă, că chiar la etapa inițială a afecțiunii toți bolnavii au resimțit dificultăți esențiale în reproducerea mostrelor vizuale expuse. Nici unul din bolnavi nu a putut reproduce corect cele 5 imagini propuse chiar și după patru expoziții suplimentare. Totodată ei puteau denumi corect și compara fără erori grave figurile expuse.

Nici unul din bolnavii cu BA în stadiul de evoluție medie nu a putut executa testul propus. Desenele reproduse chiar după a patra expoziție a mostrelor reprezentau doar fragmente sau niște linii cu direcții aleatorii. La etapele mai evoluate ale afecțiunii executarea acestui test devenea imposibilă.

Rezultatele obținute mărturisesc despre reducerea considerabilă a volumului de reproducere nemijlocită a mostrelor vizuale și despre perturbarea brutală a funcțiilor memoriei vizuale de fixare la bolnavii cu BA.

Studierea memoriei audioverbale de fixare trădează un grad diferit de reducere a ei la bolnavii examinați. Valorile statistice medii dintre loturi ale acestui indice constituiau $X = 4,18$ puncte, $S^2 = 1,06$, $S = 1,03$, $Cv = 24,62$, $Sx = 0,14$ puncte. Intervalele valorilor relevante se afla în limitele de $X - t$. $Sx = 3,91$; $X + t$. $Sx = 4,46$ puncte. S-a constatat de asemenea

o tendință la valoarea minimal posibilă pe scara de testare pentru acest indice.

Rezultatele analizei calitative au permis să se constate că chiar la etapele de debut ale afecțiunii se fac observate defecte nete de fixare nemijlocită a materialului propus, scăderea pronunțată a memoriei de evocare sub influența interferențelor la toți pacienții. Aceasta se manifestă prin ascensiunea lentă a curbei de fixare, prin reducerea numărului de cuvinte însușite până la 3-5, prin dificultăți de fixare a sintagmelor.

Tabelul 19: Caracteristica comparată a funcțiilor simbolice la loturile de bolnavi cu BA (în puncte)

Indicatorii		\bar{X}	S^2	S	C_v	$S_{\bar{x}}$	$\bar{X} - t * S_{\bar{x}}$	$\bar{X} + t * S_{\bar{x}}$
Orientarea temporo-spatială		3.98	1.79	1.34	33.69	0.18	3.62	4.34
Limbaaj	de exprimare	2.76	2.83	1.68	60.84	0.22	2.32	3.22
	de percepție	2.61	3.81	1.95	74.83	0.26	2.08	3.13
	particularități lexicale în debitul oral	2.38	3.38	1.84	77.28	0.24	1.88	2.88
	aspect motoriu	1.78	3.66	1.91	107.17	0.25	1.27	2.29
	aspect sensorial	3.11	3.44	1.85	59.72	0.25	2.61	3.60
	aspect semantic	3.53	2.61	1.61	45.75	0.22	3.10	3.97
Memorie	de evocare a evenimentelor trecute	2.92	2.72	1.63	53.34	0.22	2.49	3.37
	audio-verbală (operativă)	4.18	1.06	1.03	24.62	0.14	3.91	4.46
	vizuală (operativă)	4.80	0.34	0.58	12.18	0.08	4.65	4.96
Gnozia vizuală		3.84	1.57	1.25	32.67	0.17	3.50	4.17
Praxia	dinamică și posturală	2.92	3.77	1.94	66.53	0.26	2.40	3.44
	constructivă	4.19	1.11	1.05	25.06	0.14	3.91	4.48
Procese prosexice		2.23	2.21	1.49	66.72	0.2	1.83	2.63
Colaborare la testare		0.57	1.45	1.20	210.68	0.16	0.25	0.89
S c o r		45.73	358.99	18.95	41.43	2.53	40.65	50.8

Legendă: \bar{X} – media; S^2 – dispersia; S – abatere pătratică medie; $S_{\bar{x}}$ – eroarea medie; C_v – coeficient de variație; $\bar{X} \pm t * S_{\bar{x}}$ – intervalul valorilor relevante.

O dată cu reducerea numărului de cuvinte restituite în testele de repetare și de fixare a 5 cuvinte bolnavii deseori confundau ordinea lor. Parțial s-a constatat și un fenomen de reducere a evocării proactive, manifes-

tate prin repetarea mai corectă a primelor elemente ale materialului verbal propus consecutiv. La 3 bolnavi s-au constatat fenomene de întârziere a evocării cu predominarea fenomenului de inhibiție retroactivă. În testul de restituire a două serii din trei cuvinte s-a constatat reducerea numărului și confundarea ordinii de restituire a lor. S-a observat reducerea restituirii, prezența contaminațiilor, caracterizată prin includerea cuvintelor dintr-o serie în cealaltă, precum și existența unor substituții verbale solitare pe baza similitudinii semantice sau fonetice. Restituirea completă a seriilor de cuvinte a fost posibilă doar după 3-5 expoziții suplimentare.

Testul de identificare a 5 cuvinte din 15 s-a dovedit a fi mai puțin dificil și la aceasta etapă era executat de toți bolnavii.

Perturbațiile dismnezice au fost constatate la 100% din bolnavi la stadiul de evoluție moderată a afecțiunii. S-a constatat o reducere esențială a volumului de material însușit: bolnavii nu puteau memoriza (fixa) mai mult de 2-3 cuvinte din 5. Intercalarea interferenței eterogene conducea la abolirea reproducerii. Interferența omogenă condiționa apariția contaminației, restituirea cuvintelor învățate anterior. În reproducerea seriilor de cuvinte la acest stadiu se observa mai pregnant fenomenul de inhibiție proactivă. Exercițiul de reproducere a două serii câte trei cuvinte s-a dovedit a fi destul de complicat și nici unul din bolnavi nu a fost în stare să-l execute măcar parțial, inclusiv după cinci expoziții suplimentare. Exercițiul de identificare a 5 din 15 cuvinte a fost executat de 90% din bolnavi.

Tulburări dismnezice brutale au fost constatate la etapa de evoluție gravă a afecțiunii. Volumul materialului învățat era foarte limitat, bolnavii puteau fixa nu mai mult de 1-2 cuvinte din 5, chiar după 5 expoziții suplimentare. Se constată un fenomen net de inhibiție proactivă. Inserarea interferenței omogene și eterogene conducea la abolirea absolută a reproducerii. Au fost înregistrate cazuri de introducere a unor cuvinte noi în seria celor învățate, înlocuirea unui cuvânt după similitudinea semantică sau fonetică.

Exercițiile de reproducere a două serii câte trei cuvinte și identificarea a cinci cuvinte nu au fost executate de nici un pacient.

Memoria de evocare era mai puțin interesată decât memoria de fixare (vezi tab. 19). Studiul comparat între loturi a valorii statistice medii a acestui indice a constatat, că $X = 2,92$ puncte când $S_2 = 2,72$; $S = 1,63$; $cv = 56,23$; $S_x = 0,22$ puncte. Diapazonul valorilor relevante se aprecia în limitele $X - t$, $S_x = 2,49$ și $X + t$. $S_x = 3,37$ puncte.

La etapele inițiale de evoluție a afecțiunii bolnavii răspundeau corect la întrebările privind datele biografice, componența familiei, precum

și instituțiile de învățământ absolvite, specialitatea pe care au practicat-o. La 15% din teste au fost depistate imprecizii minime în unele răspunsuri și cazuri în care bolnavii spuneau că nu țin minte.

Pentru bolnavii cu BA în stadiul mediu de evoluție a afecțiunii era caracteristică o disfuncție mai pronunțată a memoriei de evocare. Bolnavii răspundeau corect la întrebările privind unele date autobiografice (anul de naștere, dacă au copii, în ce calitate au muncit), totodată, în 60% din cazuri ei dădeau răspunsuri incorecte la întrebările "Ce instituție de învățământ ați absolvit?", "Cu ce se ocupă copiii Dvs?" etc.

La etapa avansată a afecțiunii se înregistrau defecte brutale de evocare a evenimentelor din trecut. Bolnavii puteau răspunde parțial la 1-2 întrebări. În 60% din cazuri răspunsul corect se obținea la întrebarea "Aveți copii?", în 30% - la întrebarea "În ce an v-ați născut?". Răspunsurile la celelalte întrebări erau fragmentare sau imprecise.

Afaziile au un loc aparte în tabloul clinic al BA, atât în perioada de debut, cât și la etapele de evoluție a simptomatologiei clinice. Încă E.A. Șternberg (68) a remarcat importanța patognomonică și de diagnostic diferențiat al dereglărilor de limbaj în BA, fără care la etapele de evoluție moderată a afecțiunii stabilirea diagnosticului de BA este imposibilă.

În investigația noastră diverse forme de afazie au fost constatate la 100% din pacienți.

În tabloul clinic pe prim plan se plasează afazia acusticomnezică de divers grad. La etapele precoce ale afecțiunii bolnavii aveau percepție corectă a sunetelor și a mesajului verbal adresat lor. Însă, din cauza perturbării brutale a memoriei acustico-verbale, ei nu erau în stare să fixeze nici chiar un material lexic relativ mic.

În 75 % din cazuri noi am constatat semne de afazie opticomnezică. Acest simptom se manifesta prin faptul că bolnavii aveau dificultăți de nominație a obiectelor și făceau tentativa de a le da o descriere verbală, care se limita doar la caracteristica funcțională a obiectului. Pe măsura evoluției afecțiunii perturbările funcției de nominație se agravau și deveneau unul din semnele majore ale afecțiunii. Noi am constatat că trăsătura caracteristică a BA o constituie tulburarea semantică a limbajului. Prin testări s-a constatat că la pacienți sunt afectate procesele simultane de analiză și sinteză sau facultatea de a estima raporturile spațiale. Uneori bolnavii nu înțelegeau sensul construcțiilor gramaticale, în care erau reflectate raporturile spațiale, precum și a sintagmelor de tipul "butoi după ladă", "ladă în butoi" etc. Aceasta trădează o disfuncție a proceselor simultane de analiză și sinteză spațială, a facultății de a imagina asociativ câteva evenimente sau corelațiile dintre ele.

Tulburările de debit verbal la bolnavii cu BA se caracterizau, pe de o parte, prin diminuarea lexicului și facultăților comunicative, iar pe de altă parte, prin excitație verbală.

La 45,5% din bolnavi la etapa inițială de evoluție a afecțiunii s-a constatat hiperlalie. Aceasta simula o simplă fugă de idei incoerente, care, de regulă, erau însoțite de stare de euforie sau anxietate, precum și de o activitate motorie sporită. Se crea o anumită impresie de necesitate exagerată de comunicație verbală. De obicei limbajul era lipsit de subiect, cu intercalare a unor elemente mnezice din trecut sau, din contra, bolnavii încercau să demonstreze necesitatea producerii unor fenomene, care, în esență, în situațiile concrete erau intempestive sau absurde.

În aceeași perioadă a afecțiunii la 54,5% din pacienți s-a constatat reducerea lexicului, simplificarea formelor gramaticale și limitarea brutală a formelor comunicative. Aceste fenomene erau însoțite de lentoare, indolență față de muncă și anturaj. Periodic la unii bolnavi au fost înregistrate perioade de "hiperactivitate" cu fenomene de producție fonatorie sporită. Pe parcursul evoluției afecțiunii la pacienții din ambele loturi s-a constatat pauperizarea nestăvilită a limbajului. O particularitate importantă a debitului verbal la bolnavii cu BA o constituie alegerea incorectă a cuvintelor în propoziție.

La etapele inițiale ale afecțiunii subiecții încercau să dea o caracteristică suplimentară cuvântului tatonat, să explice destinația funcțională a obiectelor nominate sau, după o anumită pauză, să găsească un sinonim. În procesul evoluției afecțiunii se instala angofrazia, limbajul fiind sincopat, cu goluri lexicale în propoziții, de pe urma cărui fapt se pierdea sensul general al enunțului. Exemplificăm aceasta cu un dialog cu bolnava F: "Cum vă simțiți?" - "Mulțumesc... mulțumesc...", "Vă doare capul?" - "Doare capul... da... nu...", "Cum ați dormit?" - "Cum am dormit... foarte straniu...", "Ce vi s-a servit astăzi la micul dejun?" - "Te miri ce... s-au gândit... s-au gândit...", "Aveți copii?" - "Am copii... am... n-am...", "În calitate de ce ați lucrat mai înainte?" - "Ce am lucrat?... am lucrat... greu era... tare..." etc.

Funcția motorie a limbajului pe parcursul unei perioade îndelungate de boală era conservată. Bolnavii erau apti să repete parțial diferite sunete și cuvinte. Ei se confruntau cu dificultăți în repetarea consoanelor, precum și în repetarea cuvintelor cu îmbinări consonantice complicate în sens de articulare. De exemplu, bolnava N., fiind rugată să repete cuvântul "crupe" pronunța "rupe", "strigăt" - "gât", "apeduct" - "duc" etc.

S-a constatat reducerea facultății de a diferenția fonemele cu substituția lor. Interveneau dereglări de pronunție a cuvintelor, substituția

unor sunete cu altele după tipul parafaziilor fonemice, precum și ecolalii. Aceste tulburări cadrau cu tabloul clinic al afaziei motorii aferente. Drept argument în acest sens servește și tulburarea apraxică, inclusiv apraxia orală la bolnavii cu BA

La etapele avansate ale afecțiunii limbajul devenea disprosodic, simplist și, în fine, era constituit din reverberații, reiterații a unor cuvinte separate. La etapa finală a afecțiunii se manifestau automatisme primitive, inclusiv logoclonii, care erau asociate de diverse elemente motorii.

Cercetarea praxiei la bolnavii cu BA a pus în evidență dereglarea ei de grad diferit la toți bolnavii luați în studiu. Cele mai brutale perturbări ale funcțiilor praxiei s-au constatat în procesul testării praxiei constructive (vezi tab. 19). Valoarea medie statistică dintre loturi pentru acest indice constituia $X = 4,19$ puncte, când $S^2 = 1,11$; $S = 1,05$; $Cv = 25,06$; $Sx = 0,14$ puncte. Despre reducerea pronunțată a funcției mărturisește și valoarea liminală a intervalului de credibilitate dintre grupuri: $X - t \cdot Sx = 3,91$ și $X + t \cdot Sx = 4,48$ puncte. Totodată s-a constatat o tendință vădită a mediei statistice $X = 4,19$ spre valoarea minimal posibilă ($X = 5,0$) pe scara de testare, care reflectă cele mai brutale perturbări sau imposibilitatea efectuării exercițiului concret. Analiza calitativă relevă disfuncția sintezei optico - spațiale, indistinția noțiunilor de "în sus - în jos", "dreapta - stânga" etc.

La executarea exercițiului de copiere pe o filă de hârtie a laturilor a două dreptunghiuri intersecte, iar pe alta a unui cub, bolnavii la etapa inițială a afecțiunii comiteau imprecizii sub formă de asimetrie, non paralelism al muchiilor cubului, modificări în orientarea figurilor. La 5 din 9 bolnavi, cărora li s-a propus să copieze dreptunghiurile, au fost observate devieri principiale de la mostre. Pe desenele acelorași pacienți au fost puse în evidență dereglări în imaginea tridimensională, lipsa muchiilor interioare sau non paralelismul muchiilor cu mai mult de 20 de grade. În procesul evoluției afecțiunii gradul de disfuncție a praxiei constructive se agrava. La stadiul de evoluție moderată s-au observat tulburări în copierea ambelor figuri, în care cadru greșelile de desen constau în executarea lui fragmentară, în lipsa imaginilor de volum, tridimensionale, reproducerea imperfectă a desenului. Pe măsura evoluției afecțiunii funcția praxiei se perturba brutal progresiv. Bolnavii fie ca nu executau exercițiul în genere, fie ca îl îndeplineau doar parțial: reproduceau doar părți din figură, mâzgăleli.

Funcția praxiei dinamice și posturale era afectată mai puțin accentuat. Valoarea medie statistica a acestui indice în analiza dintre loturi constituia $X = 2,92$ puncte, când $S^2 = 3,71$; $S = 1,94$; $Cv = 66,53$; $Sx =$

0,26 puncte. Intervalele valorilor relevante pentru totalitatea loturilor se determinau în diapazonul $X - t$. $S_x = 2,4$ și $X + t$. $S_x = 3,44$ puncte (vezi tab. 19). La etapa inițială a afecțiunii s-au constatat erori insignifiante în executarea testului la 3 din 9 bolnavi. Mai complicată s-a dovedit a fi executarea praxiei de postură. Nu s-a constatat asimetrie în procesul executării probelor cu brațul drept și stâng. La etapa de evoluție medie a afecțiunii dispraxiile s-au constatat în 100% din cazuri. Ele constau în executarea insuficient de plastică a exercițiilor de praxie dinamică, în reducerea programelor de consecutivitate a mișcărilor în dificultăți de trecere de la un element motoriu la altul. În executarea exercițiilor de praxie de postură s-a depistat disarmonia mișcărilor, erori spațiale. În procesul evoluției afecțiunii gradul de manifestare al dispraxiilor se agrava, se constatau deautomatizarea mișcărilor, simplificarea programelor de acțiune, gesturi motorii perseverente, lentoare.

Tulburările praxiei ca simptom de debut al BA au fost remarcate de noi la 4 bolnavi (7,1%). La etapa inițială a afecțiunii apraxia de grad diferit s-a constatat în 67% din cazuri, iar la etapa de evoluție moderată - în 100% din cazuri. De obicei fenomenele de apraxie nu se evidențiau net în tabloul clinic al afecțiunii și erau corelate de sindromul amnezic. Se părea că bolnavii au pierdut facultatea de a efectua mișcări de înaltă precizie cu elemente multiple, precum și de a percepe dimensiunile spațiale.

Pe parcursul evoluției afecțiunii tulburările praxiei evoluau, extinzându-se asupra tuturor aspectelor motorii. La etapele de debut al afecțiunii fenomenele de apraxie se manifestau doar în cadrul mișcărilor de înaltă precizie, când în majoritatea cazurilor se observau simultan simptome de amnezic. Ulterior ele progresau, având repercusiuni în activitatea curentă a bolnavilor. Dispăreau dexteritățile de îngrijire personală, ceea ce, în final, conducea la siderare.

Tulburările optico-gnozice de diferit grad au fost depistate la toți bolnavii cu BA examinați. Valoarea medie statistică a acestui indice pentru toate loturile constituia $X = 3,84$ puncte, când $S^2 = 1,57$; $S = 1,35$; $C_v = 32,67$; $S_x = 0,17$ puncte. Limitele intervalului de credibilitate se determinau pe diapazon de $X - t$. $S_x = 3,5$ și $X + t$. $S_x = 4,17$ puncte (vezi tab. 19).

La etapa inițială a afecțiunii cel mai accesibil exercițiu consta în identificarea imaginilor realiste. Au fost remarcate doar unele erori sporadice și ușoare în nominația unor desene. În proba pentru nominația conturilor suprapuse (proba Poppelreiter) bolnavii se confruntau cu anumite dificultăți. Acest exercițiu a fost pe puterile a 100% din pacienți, însă în 85% din cazuri rămăsese de la 1 la 3 figuri neidentificate. La etapa de evoluție moderată s-au constatat perturbări considerabile a gnoziei

vizuale. Proba Poppelreiter a fost executată doar de 45% din numărul bolnavilor, în cadrul căreia au fost identificate corect doar una, mai rar - două figuri. Testul de nominație a imaginilor realiste era mai accesibil și a fost executat de toți pacienții. S-au constatat erori sub formă de perseverență vizuale, de impulsivitate în estimarea imaginilor. Pe măsura evoluției afecțiunii proba de identificare a conturilor suprapuse devenea inaccesibilă pentru toți pacienții. Unele imagini realiste solitare puteau fi identificate de 40% din bolnavi la etapa de evoluție gravă a afecțiunii.

De remarcat, că aproape la toți bolnavii cu BA identificarea imaginilor era însoțită de paranozii.

Tulburarea orientării generale, manifestată la grad diferit, s-a constatat la toți bolnavii de BA. Valoarea medie statistică dintre loturi pentru acest indice a constituit $X = 3,98$ puncte, când $S^2 = 1,79$; $S = 1,34$; $Cv = 33,69$; $Sx = 3,62$ puncte. Diapazonul valorilor relevante se afla în limitele de $X - t$. $Sx = 3,62$ și $X + t$. $Sx = 4,34$ puncte. Pentru limita relevantă superioară s-a observat o anumită tendință la estimarea minimal posibilă pe scara de testare a acestui indice (vezi tab. 19). Dispersia insignifiantă a intervalelor de credibilitate, a coeficientului de asimetrie și a erorii medii statistice mărturisesc despre caracterul omogen al selecției bolnavilor și, totodată, despre nivelul redus al acestei funcții la toți subiecții luați în studiu.

Analiza calitativă a confirmat, că chiar la etapele de debut al afecțiunii pacienții se confruntau cu anumite dificultăți în orientarea în timp și spațiu. Ei comiteau erori în indicarea anului curent sau a sezonului, lunii curente. Pentru unii bolnavi a devenit dificil testul de orientare spațială.

Pe măsura evoluției afecțiunii fenomenele de dezorientare se agravau. La etapa de manifestare moderată a afecțiunii bolnavii se orientau parțial în anturaj, confundau anul, sezonul, luna. Circa 70% din răspunsuri erau incorecte. În stadiile mai avansate se constata o dezorientare completă atât în timp, cât și în spațiu.

Tulburările mnezice la bolnavii cu BP aveau un caracter modal-nespecific. Cea mai brutală a fost reducerea memoriei vizuale (operative). Valorile medii statistice pentru loturi ale acestui indice constituiau $X = 4,56$ puncte când $S^2 = 0,32$; $S = 0,61$; $Cv = 10,92$; $Sx = 0,14$ puncte. Intervalele valorilor relevante se aflau în diapazonul de $X - t$. $Sx = 4,41$ și $X + t$. $Sx = 4,95$ puncte. S-a constatat o tendință netă a limitei superioare a intervalului de credibilitate la valoarea minimă de estimare pe scara de testare a acestui indice. Despre nivelul funcțional redus în executarea acestui test de studiere a memoriei vizuale (operative) pentru toți bolnavii luați în studiu mărturisește caracterul omogen al rezultatelor obținute

(nivelul minim de dispersie, de coeficient de variație și de eroare medie statistică), precum și dispersia insignifiantă a intervalului de valori relevante (tab. 20).

Tabelul 20: Caracteristica comparată a funcțiilor simbolice la loturile de bolnavi cu BP (în puncte)

Indicatorii		\bar{X}	S^2	S	C_v	$S_{\bar{X}}$	$\bar{X} - t * S_{\bar{X}}$	$\bar{X} + t * S_{\bar{X}}$
Orientarea temporo-spațială		3.64	0.24	0.49	10.71	0.13	3.36	3.93
Limbaj	de exprimare	4.00	2.46	1.57	39.22	0.42	3.09	4.91
	de percepție	3.14	2.74	1.66	52.74	0.44	2.18	4.1
	particularități lexicale în debi- tul oral	3.07	3.3	1.82	59.16	0.48	2.02	4.12
	aspect motoriu	1.64	3.78	1.94	118.43	0.52	0.52	2.76
	aspect sensorial	3.0	2.31	1.52	50.64	0.41	2.12	3.87
	aspect semantic	3.64	1.17	1.08	29.69	0.29	3.02	4.26
Memoria	de evocare a evenimentelor trecute	3.07	2.68	1.64	53.37	0.44	2.12	4.02
	audio-verbală (operativă)	4.43	0.26	0.51	11.59	0.14	4.13	4.72
	vizuală (operativă)	4.56	0.32	0.61	10.92	0.14	4.42	4.95
Gnozia vizuală		3.64	1.63	1.28	35.07	0.34	2.90	4.38
Praxia	dinamică și posturală	3.28	2.22	1.49	45.34	0.39	2.42	4.15
	constructivă	3.78	0.18	0.42	8.89	0.11	3.54	4.00
Procese prosexice		2.78	1.56	1.25	44.92	0.33	2.06	3.51
Colaborare la testare		1.78	1.72	1.31	73.44	0.35	1.02	2.54
S c o r		49.57	186.72	13.66	26.49	3.65	42.67	58.46

Legendă: \bar{X} – media; S^2 – dispersia; S – abatere pătratică medie; $S_{\bar{X}}$ – eroarea medie; C_v – coeficient de variație; $\bar{X} \pm t * S_{\bar{X}}$ – intervalul valorilor relevante

Analiza calitativă de executare a testului de studiere a stării de funcționare a memoriei vizuale (operative) trădează o reducere accentuată a volumului de reproducere imediată a mostrelor vizuale chiar la etapele de debut ale afecțiunii. Bolnavii nu erau în stare să reproducă complet 5 figuri geometrice propuse spre a fi memorizate chiar după patru expoziții suplimentare. Se constatau executare fragmentară a desenelor, perseverenții, care reflectau dificultățile de reorientare a programului de acțiune. Pe măsura evoluției afecțiunii disfuncția memoriei vizuale se agrava și în etapa de evoluție medie a afecțiunii acest test n-a fost pe puteri nici unui pacient.

S-a constatat o reducere accentuată a memoriei audioverbale (operative). Valoarea medie statistică a acestui indice (vezi tab. 20) la confruntarea dintre loturi constituia $X = 4,43$ puncte, când $S_2 = 0,26$; $S = 0,51$; $C_v = 11,59$; $S_x = 0,14$ puncte. Intervalele de credibilitate dintre grupuri se aflau în diapazonul de $X - t \cdot S_x = 4,13$ și $X + t \cdot S_x = 4,72$ puncte. Dispersia minimă a limitelor de credibilitate, valorile insignifiante ale dispersiei, coeficientului de variație și a erorii medii statistice confirmă omogenitatea semnului studiat, precum și tendința lui spre valoarea minimă posibilă în testare.

La stadiul de evoluție moderată a afecțiunii volumul de restituire imediată constituia 3-4 cuvinte la prezentarea unei serii din 5 cuvinte. Parțial se constata fenomenul de inhibiție proactivă, precum și tulburări de succesiune în reproducerea cuvintelor. În condițiile interferenței eterogene bolnavii restituiau doar 1-3 cuvinte. Interferența omogenă conducea la diminuarea restituirii, precum și la contaminării, mai frecvent sub aspect de substituție verbală după similitudinea semantică sau fonetică.

Exercițiul de restituire a două serii câte trei cuvinte nu a putut fi executat complet de nici un pacient. S-a constatat reducerea pronunțată a volumului de reproducere, intercalarea unor cuvinte dintr-o serie în alta, substituția verbală de tip semantic.

Testul de identificare a 5 din 15 cuvinte s-a dovedit a fi mai accesibil. El a fost efectuat de 70% din numărul bolnavilor. În procesul testării s-au constatat erori de intercalare a unor cuvinte noi sau, din contra, de excludere a cuvintelor prezentate anterior.

Pe măsura evoluției afecțiunii volumul memorizării imediate se reducea brusc. La etapa de evoluție gravă a afecțiunii bolnavii restituiau 1-3 cuvinte. S-au constatat fenomene de inhibiție proactivă, precum și diverse contaminării. Exercițiul de restituire a două serii câte trei cuvinte nu a putut fi executat de nici un pacient. Exercițiul de identificare a 5 cuvinte din 15 a fost pe puterea a 30% din bolnavi.

Funcția de evocare a evenimentelor din trecut, comparată cu func-

ția memoriei de lucru, era mai intactă la bolnavii cu BP (vezi tab. 20). Valoarea medie statistică dintre loturi a acestui indice constituia $X = 3,07$ puncte, când $S^2 = 2,68$; $S = 1,64$; $Cv = 53,37$; $Sx = 0,44$ puncte. Intervalele de certitudine se determinau în diapazonul $X - t \cdot Sx = 2,12$ și $X + t \cdot Sx = 4,02$ puncte. Cuantificarea valorilor de dispersie, de coeficient al variației, de deviere medie pătratică demonstrează o omogenitate mai pronunțată a rezultatelor în executarea acestui test în toată selecția de bolnavi. Acești indici cantitativi sânt confirmați în procesul analizei calitative a evoluției afecțiunii.

La etapele de debut pacienții se orientează normal în datele privind autobiografia, atât din trecutul îndepărtat, cât și a celor care au însoțit debutul afecțiunii. La etapa de evoluție medie s-au înregistrat unele răspunsuri incorecte, mai ales la întrebarea "Cu ce se ocupă copiii Dumneavoastră?" sau "Ce instituție de învățământ ați absolvit?".

Ulterior cota de răspunsuri incorecte sporea, bolnavii nu-și puteau aminti în ce an s-au născut, dacă au sau nu copii, unde au muncit anterior etc. Pe măsura evoluției afecțiunii funcțiile memoriei de durată se alterau brusc.

Unul din semnele majore și cele mai pregnante de manifestare a BP îl constituia disfazia. Această tulburare nu ținea de dismnezie și avea un caracter insidios, în progresiune lentă.

La 7 din 15 bolnavi simptomul de debut al afaziilor consta în sărăcirea limbajului, la 2 - în prezența unor reacții verbale stereotipe și la 1 - în afazie acustico-mnezică.

În tabloul clinic al afecțiunii domina reducerea progresivă a facultăților comunicative, a bagajului lexical, simplificarea frazelor, aspontaneitatea limbajului. Pe acest fondal stereotipiile verbale apăreau timpuriu. Bolnavii pierdeau inițiativa de comunicare verbală, se instala o repudiere a conversațiilor. Dialogul, de regulă, avea un caracter interogativ, bolnavii răspunzând doar la câteva întrebări de bază. Frazele erau trunchiate, asintaxice și imperfecte în sens logic. La 2 bolnavi s-a constatat tahilalie, răspunsurile conținând elemente ale întrebării. În timp, se constata deperdiția facultății vorbirii productive, inclusiv până la mutism. Pe fondul activității verbale reduse și inhibitate se observau frecvent sincope lexicale fără substituție. Alegerea cuvintelor în propoziție era incorectă până la angofrazie decompensată bolnavii nu încercau să înlocuiască cuvintele omise prin sinonime sau să facă descrierea spațială a obiectelor, sau să elucideze esența lor prin explicații neverbale. Pe măsura evoluției afecțiunii bolnavii erau în stare să restituie doar câteva cuvinte sau, mai rar, nu reacționau la întrebări. La 2 pacienți vorbirea consta dintr-o tahilalie asemantă.

turilor constituia $X = 3,64$ puncte când $S^2 = 1,63$; $S = 1,28$; $Cv = 35,07$; $Sx = 0,34$ puncte. Valorile relevante variau în diapazon de $X - t$. $Sx = 2,9$ și $X + t$. $Sx = 4,38$ puncte.

La etapele de debut al afecțiunii pacienții executau corect testele propuse. Se constatau erori sporadice în nominarea conturilor supra-puse. La etapa de evoluție medie dificultăți deosebite prezenta testul Poppelreiter, însă în cadrul identificării imaginilor realiste erorile erau sporadice. Pe măsura evoluției afecțiunii gradul de manifestare a tulburărilor vizuo-gnozice se agrava, ceea ce se exprima prin imposibilitatea de a identifica conturile suprapuse și imaginile realiste.

Pentru semnul "orientarea generală" (tab. 20) valoarea medie statistică dintre loturi constituia $X = 3,64$ puncte, când $S^2 = 0,24$; $S = 0,49$; $Cv = 10,71$; $Sx = 0,13$ puncte. Valorile relevante se aflau în diapazonul de $X - t$. $Sx = 3,36$ și $X + t$. $Sx = 3,93$ puncte.

La etapele incipiente ale afecțiunii bolnavii se orientau corect sau lesne în jur și timp. Erorile erau insignifiante, se înregistrau rar și constau mai ales în indicarea incorectă a datei sau lunii. La stadiul de evoluție medie a afecțiunii se constata o dezorientare mai accentuată. Pacienții indicau parțial corect luna, data și anul, întâlneau anumite dificultăți de orientare în spațiu. La etapa de evoluție gravă a afecțiunii dezorientarea generală era evidentă: pacienții întâlneau dificultăți de răspuns, confundau sezonul anului, anul, luna; se constatau dereglări de orientare în spațiu.

Investigația neuropsihologică a memoriei în lotul bolnavilor cu CCH (tab. 21) a pus în evidență tulburări de diferit grad ale acestei funcții. Cele mai brutale sînt caracteristice pentru memoria vizuală (de scurtă durată). Valoarea medie statistică a acestui indice constituia $X = 4,16$ puncte, când $S^2 = 2,09$; $S = 1,44$; $Cv = 34,74$; $Sx = 0,22$ puncte. Intervalele valorilor relevante se aflau în diapazonul de $X - t$. $Sx = 3,72$ și $X + t$. $Sx = 4,61$ puncte. Limita maximă a intervalului de valori relevante avea tendință la cel mai mic scor pe scara de testare a acestui indice. Intervalele valorilor relevante de larg diapazon, coeficienții înalți ale variației și dispersiei indicau, totodată, o omogenitate redusă a selecției de bolnavi luate în studiu, ceea ce presupune un grad diferit de manifestare a stării funcționale în executarea acestui exercițiu de către bolnavi diferiți.

Analiza calitativă a confirmat prezența unor corelații directe între etapa evolutivă a afecțiunii și posibilitățile funcționale de executare a testului. La etapa inițială toți bolnavii (100%) executau exercițiul de reproducere a cinci figuri geometrice.

Totodată s-a constatat, că în procesul primei expoziții au fost în stare să reproducă precis imaginile vizuale doar 40% din pacienți. Pentru restul a

fost nevoie de la 2 la 4 expoziții suplimentare ale figurilor. Cele mai frecvente erori erau următoarele: caracterul fragmentar al unor figuri, modificarea consecutivității lor, uneori absența uneia sau a două figuri în primele trei reproduceri. Pentru această categorie de pacienți era caracteristică scăderea moderată a volumului de reproducere imediată a imaginilor vizuale.

La etapa de evoluție moderată a afecțiunii s-a constatat o disfuncție pronunțată a memoriei vizuale (de scurtă durată). Bolnavii reproduceau doar o parte din figurile geometrice expuse, manifestând imprecizii și reproduceri fragmentare. În caz de expoziții suplimentare și de concentrare a atenției asupra exercițiului, volumul materialului reprodus creștea. La această etapă a afecțiunii s-a constatat o reducere brutală a volumului reproducerii vizuale imediate.

Pe parcursul evoluției afecțiunii calitatea executării testului scădea brusc.

La etapa de evoluție gravă a bolii nici unul din bolnavi nu era în stare să reproducă figurile expuse. Reproducerile conțineau doar niște linii incerte, mîzgîleli sau pacienții în genere nu lăsau nici o trasă pe filă.

Cercetarea memoriei audio-verbale (de scurtă durată) a pus în evidență dereglări de divers grad ale acestei funcții la toți examinații. Valoarea medie statistică dintre loturi a acestui indice (tab. 21) constituia $X = 3,73$ puncte, când $S^2 = 2,09$; $S = 1,44$; $Cv = 34,74$; $Sx = 0,22$ puncte. Intervalele valorilor relevante oscilau în diapazonul $X - t$. $Sx = 3,72$ și $X + t$. $Sx = 4,61$ puncte.

Erori moderate în fixarea nemijlocită în memorie a materialului, persistenta sporită a urmelor în caz de influențe interferente s-au constatat la toți pacienții la etapa inițială a afecțiunii. Aceasta se traducea prin creșterea curbei de învățare, în medie, după a doua și a treia expoziție. Numărul de cuvinte învățate corespundea celui propus (5 cuvinte). De remarcat, că introducerea unei interferențe eterogene reducea restituirea și includea contaminări sub forma de intercalări de cuvinte din exercițiile anterioare sau substituții verbale după aspectul semantic sau fonetic. Interferența omogenă cauza o reducere mai puțin accentuată a restituirii.

Exercițiul de restituire a două serii câte trei cuvinte a fost executat complet de 60% din bolnavi. În acest test se constată o creștere lentă a curbei de învățare, cu rezultate maxime după 3-5 expoziții suplimentare. În procesul de învățare s-a constatat de asemenea contaminarea în formă de restituire prin inerție a cuvintelor prezentate în exercițiile anterioare sau a unor cuvinte noi sub formă de substituții verbale.

Testul de identificare a 5 din 15 cuvinte a fost satisfăcut de toți pacienții. În 90% din cazuri nota medie constituia 0-1.

La etapa de evoluție medie a afecțiunii volumul de memorizare imediată constituia 4-5 cuvinte pe fondul unei creșteri lente a curbei de învățare. Parțial se constata fenomenul de inhibiție proactivă, uneori - tulburarea consecutivității de restituire a cuvintelor. Includerea interferenței omogene reducea restituirea, numărul de contaminări. Interferența eterogenă în majoritatea cazurilor (92%) conducea la suprimarea restituirii. Testul de reproducere a două serii câte trei cuvinte a fost executat complet în 10% din cazuri, mai ales după 4-5 expoziții. În restul cazurilor au fost restituite parțial doar unele cuvinte. Curba de învățare avea tendință de ascensiune. S-au constatat contaminări sub formă de transfer de cuvinte dintr-o serie în alta, de substituții verbale după similitudinea lor semantică sau fonetică.

Tabelul 21: Caracteristica comparată a funcțiilor simbolice la loturile de bolnavi cu CCH (în puncte)

Indicatorii		\bar{X}	S^2	S	C_v	$S_{\bar{X}}$	$\bar{X} - t * S_{\bar{X}}$	$\bar{X} + t * S_{\bar{X}}$
Orientarea temporo-spațială		1.77	3.61	1.90	107.52	0.29	1.18	2.35
Limbaaj	de exprimare	1.16	2.47	1.57	135.24	0.24	0.68	1.65
	de percepție	0.77	1.52	1.23	160.14	0.19	0.39	1.15
	particularități lexicale în debitul oral	0.95	1.52	1.23	129.37	0.19	0.57	1.33
	aspect motoriu	1.30	3.55	1.88	144.66	0.29	0.72	1.88
	aspect sensorial	1.28	1.78	1.33	104.23	0.20	0.87	1.69
	aspect semantic	2.16	2.61	1.62	74.78	0.25	1.66	2.66
Memorie	de evocare a evenimentelor trecute	1.32	2.32	1.52	114.90	0.23	0.85	1.79
	audio-verbală (operativă)	3.73	1.63	1.27	34.21	0.19	3.34	1.12
	vizuală (operativă)	4.16	2.09	1.44	34.74	0.22	3.72	4.61
Gnozia vizuală		2.50	2.95	1.72	68.73	0.26	1.97	3.03
Praxia	dinamică și posturală	2.16	3.31	1.82	84.18	0.28	1.60	2.72
	constructivă	2.95	4.04	2.01	68.10	0.31	2.33	3.57
Procese prosexice		1.69	1.74	1.32	77.69	0.20	1.29	2.10
Colaborare la testare		1.25	1.91	1.38	110.03	0.21	0.83	1.68
S c o r		29.18	367.09	19.15	65.66	2.92	23.28	35.08

Legendă: \bar{X} – media; S^2 – dispersia; S – abatere pătratică medie; $S_{\bar{X}}$ – eroarea medie; C_v – coeficient de variație; $\bar{X} \pm t * S_{\bar{X}}$ – intervalul valorilor relevante.

Testul de identificare a 5 din 15 cuvinte a fost executat de toți pacienții. De regulă, scorul era de 2,5-4.

Tulburări dismnezice accentuate s-au constatat la etapa de evoluție gravă a CCH. Volumul restituirii imediate se limita la 2 -3 cuvinte. Curba de învățare în procesul expozițiilor suplimentare se caracteriza prin platou cu o tendință insignifiantă de ascensiune. Includerea interferenței omogene reducea restituirea și numărul de contaminații. Aplicarea interferenței eterogene suprima restituirea. Testul de reproducere a două serii a câte trei cuvinte nu a fost pe puterea nici unuia dintre pacienți. S-au observat restituiri parțiale a unor cuvinte, introduceri de cuvinte noi, prin similitudine semantică sau fonetică. Exercițiul de identificare a 5 din 15 cuvinte a fost efectuat parțial de 40% din bolnavi. În acest lot scorul oscila între 4 și 5.

Studierea memoriei pentru evenimentele trecutului a pus în evidență perturbări ușoare ale acestei funcții. Valoarea statistică medie dintre grupuri a acestui indice: $X = 1,32$ puncte, când $S^2 = 2,32$; $S = 1,52$; $Cv = 114,9$; $Sx = 0,23$ puncte. Valorile relevante se aflau în diapazonul $X - t$. $Sx = 0,85$ și $X + t$. $Sx = 1,79$ puncte vezi tab. 21). În pofida oscilațiilor pe diapazon restrâns a intervalelor de credibilitate, valorile înalte ale coeficientului de variație denotă o eterogenitate pronunțată a selecției după acest semnăment. Faptul este confirmat și de rezultatele analizei calitative. La etapele de debut și medii ale afecțiunii bolnavii se orientau corect în întrebări privind autobiografia și evenimentele familiale. Foarte rar se constatau imprecizii neînsemnate la unii bolnavi în etapa de evoluție medie a afecțiunii.

Bolnavii cu CCH de grad avansat dădeau răspunsuri imprecise sau în genere nu reacționau la întrebare. Cele mai multe răspunsuri incorecte s-au obținut la întrebările privind evenimentele apropiate în timp de debutul afecțiunii: "Unde și în ce calitate muncesc copiii Dumneavoastră?", "Care a fost ultimul loc de lucru al Dumneavoastră?" etc. S-a constatat o disociere ușoară între anumite evenimente din viața personală și din cele nemijlocit premergătoare afecțiunii.

În fond, putem afirma ca defectul de memorie în CCH este modal nespecific, iar gradul lui de manifestare este în raport cu procesul de evoluție al afecțiunii.

Tulburările vorbirii au fost observate la 92% din bolnavii cu CCH. În tabloul clinic pe prim plan se plasează fenomenele de disartrie, care influențau capacitatea de comunicare verbală în sens negativ. Disartria se instala precoce și la 23% din pacienți a constituit simptomul primar de debut al afecțiunii. La 14 bolnavi disartria a fost estimată ca minimă

cu simptomatologie incertă și se manifesta mai ales în cadrul probelor de sensibilizare. La 10 bolnavi s-a constatat o disartrie moderată, care se făcea observată în procesul conversației, însă toate răspunsurile verbale erau clare și fără impedimente. Disartria gravă s-a constatat la 16 bolnavi. În etapele medii și avansate ale afecțiunii disartria s-a constatat la aproape 100% din cazuri. Noi am remarcat o agravare stabilă a disartriei în funcție de etapa evolutivă și progresarea afecțiunii. Dacă disartria “ușoară” conducea la o reducere neînsemnată a caracterului cursiv al debitului verbal fără a jena vădit actul de comunicare, atunci cu 4 bolnavi cu disartrie pronunțată se putea realiza doar un dialog bizar, fragmentar. Pentru perceperea limbajului la astfel de bolnavi de la investigator se cerea să subînțeleagă, să presupună multe lucruri, să repete întrebarea, iar pacientul era nevoit să reitereze enunțul de câteva ori.

O particularitate importantă a manifestării disfuncției limbajului expresiv în CCH constă în reducerea sau pierderea inițiativei verbale, înregistrată la 32 din 43 de bolnavi. Acest fenomen progresa și se manifesta pregnant la etapa finală a afecțiunii Bolnavii erau taciturni, dădeau doar câteva răspunsuri de bază la întrebări de ordin general, iar discuția privind chiar cele mai cunoscute obiecte sau acțiuni era posibilă doar cu ajutorul cercetătorului. Unii din acești pacienți se lăsau totalmente conduși de întrebările sau afirmațiile anterioare ale cercetătorului, obținând astfel un regim foarte economic de expresie verbală. De exemplu, bolnavul P.A. la rugămintea de a povesti despre activitatea sa răspundea: “Am lucrat ajutor...” El nu desfășura tema propusă, ci rămânea în așteptarea următoarelor întrebări de acest gen, la care mai apoi răspundea în aceeași manieră trunchiată. Reducerea facultății comunicative a bolnavilor a fost sesizată și de rudele apropiate, care, printre altele, au remarcat distimie, oligolalie, indolență comunicativă.

În vorbirea spontană a bolnavilor cu CCH nu existau nici un fel de elemente verbale sacralizate. Doar la 2 pacienți cu demență gravă s-au constatat stereotipii verbale, alcătuite din propoziții, care în procesul conversației se repetau periodic cu mici variații. Aceste construcții verbale stereotip se refereau la teme de importanță personală, de exemplu: “Tare mai vreau acasă”, “Curând voi pleca acasă”, “Am casă frumoasă” etc. La aceeași bolnavi uneori se constatau perseverenții. La restul pacienților nu s-au pus în evidență ecolalii sau alte reacții de acest gen.

La 93% din bolnavii cu CCH în vorbirea spontană nu s-au constatat dificultăți în alegerea cuvintelor: nu făceau pauze prea mari, parafraze sau substituții prin similitudine. Pentru câțiva bolnavi cu demență pregnantă, pe lângă dificultățile de alegere a cuvintelor, s-a constatat dissin-

taxie verbală, gândire rudimentară. Însă la acești pacienți se conserva o anumită corelație între expresii și sensul lor putea fi perceput.

Vorbirea receptivă în CCH rămâne în fond intactă. În formele grave de evoluție a afecțiunii s-au înregistrat cazuri solitare de impercepție a mesajului verbal, însă după repetarea sau modificarea ușoară a sensului enunțului bolnavii executau exercițiul.

Dereglările limbajului motoriu la bolnavii cu CCH se constatau la etapele de evoluție moderată și gravă ale afecțiunii. În primul rând se cere remarcat rolul disartriei și influența ei asupra limbajului motoriu. Aproape la toți (la 41 din 43) bolnavii vorbirea spontană era în limitele normale. În exercițiul de repetare a fonemelor separate pronunțarea consoanelor era tulburată mai accentuat decât pronunțarea vocalelor. Repetarea cuvintelor simple monosilabice se constata în cazuri solitare, mai ales în ultimele etape de evoluție a afecțiunii. Pacienții întâlneau anumite dificultăți în repetarea cuvintelor cu îmbinări de consoane. De exemplu, în loc de "clanț" - "lat" sau "lanț", "strungă" - "rugă" sau "ungă" etc., deși unii bolnavi uneori se corectau din proprie inițiativă. În exercițiul de repetare a substantivelor compuse, cu multe sunete, 26% din numărul bolnavilor omiteau o parte de cuvânt în răspunsurile lor: "contract" - "contact", "bombonieră" - "bonieră". În exercițiul de repetare a propozițiilor 36% din bolnavi omiteau o parte de cuvânt sau cuvinte întregi. Alte tipuri de erori de restituire - substituția, adăugarea de cuvinte sau de părți de cuvinte, ordinea inversă a cuvintelor în propoziție, comentarea exercițiului în loc de a-l executa - au fost înregistrate rar.

Tulburările în sfera limbajului senzorial au fost constatate la 28 de bolnavi. La etapa timpurie a CCH ei executau exercițiul aproape cu aceleași rezultate, ca și lotul martor. La etapa de evoluție medie a afecțiunii 52% din numărul bolnavilor acumula mai puține puncte decât este necesar pentru diapazonul variantelor normale. Cele mai mari dificultăți s-au constatat în efectuarea distincției dintre fonemele non-opozitive, precum și mai pronunțate la distincția fonemelor opozitive. La bolnavii în stadiul de evoluție vădită a afecțiunii se constatau tulburări și în executarea testului privind exercițiile de găsire a unor cuvinte apropiate fonetic printre imaginile respective propuse.

Vorbirea semantică a fost dereglată la 86% din numărul bolnavilor. De remarcat, că dificultățile în înțelegerea construcțiilor semantice complicate s-a constatat deja în stadiul precoce de evoluție a afecțiunii la 49% din pacienți. Noi am stabilit un coraport evident între frecvența erorilor de executare a acestui test și vechimea afecțiunii. Totodată, dacă la stadiul precoce al CCH se depistau tulburări neînsemnate și, mai ales

În cazul de analiză a construcțiilor complicate, la etapele mai avansate ale afecțiunii frecvența greșelilor creștea considerabil și ele se constatau deja la analiza relațiilor "stânga - dreapta".

Cercetarea praxiei a revelat dereglările acesteia de grad diferit la 83,7% din bolnavii cu CCH. Era deosebit de perturbată praxia constructivă. Valoarea statistică medie a acestui indice la confruntarea loturilor (vezi tab. 21) constituia $X = 2,95$ puncte când $S^2 = 4,04$; $S = 2,01$; $Cv = 68,1$; $Sx = 0,31$ puncte. Valorile relevante dintre grupuri se aflau în limitele diapazonului $X - t \cdot S = 2,33$ și $X + t \cdot Sx = 3,57$ puncte. S-a făcut remarcată o tendință spre estimare minim posibilă în cazul erorilor vădite și grave în timpul executării testului sau neexecutarea acestuia. Analiza acestui test în dinamica evoluției afecțiunii a permis să se constate anumite regularități. La etapele inițiale reducerea nivelului funcției de praxie constructivă s-a constatat la 23% din bolnavi. S-au pus în evidență imprecizii neînsemnate la copierea desenului cubului: tulburarea paralelismului muchiilor sub 20 grade sau modificarea orientării figurilor. Doar la un singur bolnav lipsea percepția tridimensională a cubului reprodus. Toți pacienții (100%) au copiat corect dreptunghiurile intersecate, totodată nu au fost constatate asimetrii sau alte devieri esențiale de la mostre.

La stadiul de evoluție moderată a afecțiunii cele mai brutale tulburări de praxie constructivă s-au remarcat la redesenarea cubului. De exemplu, bolnavii nu puteau reflecta caracterul tridimensional al imaginii; pe desen lipseau muchiile interne sau paralelismul era denaturat cu mai mult de 20 grade; s-a constatat de asemenea redesenare fragmentară. În procesul copierii a două dreptunghiuri intersecate într-un singur plan erorile erau mai puțin pronunțate: imprecizii mici în simetria imaginii, devieri ușoare de la mostre.

Pe măsura evoluției afecțiunii se producea perturbarea profundă și abolirea funcției praxiei constructive. Deși și la această etapă s-a putut pune în evidență diferența dintre executarea exercițiului de redesenare a dreptunghiurilor intersecate și a cubului. Toți (100%) subiecții luați în studiu la această etapă nu erau în stare să reproducă nici măcar fragmentar un cub. Patru bolnavi, deși comiteau devieri principiale de la mostre, desenau până la urmă dreptunghiuri intersecate. Desenele acestor bolnavi aveau un caracter fragmentar, ei nu puteau realiza imagini tridimensionale, uneori reușeau doar să deseneze figura incompletă sau să facă niște mîzgițeli.

Probabil, la toate etapele afecțiunii pe prim plan se plasează defectele interesând sfera imaginației tridimensionale propriu-zise. Aceasta se manifestă prin dificultatea de a-și imagina figuri tridimensionale compli-

cate. Nu este exclus că aceste dificultăți sînt condiționate de perturbarea sintezei optico-spațiale și aferenței vizuo-spațiale a mișcărilor.

În sfera praxiei dinamice și praxiei de postură s-au constatat tulburări mai puțin pronunțate decât în cadrul testării praxiei constructive. Valoarea medie statistică a acestui indice pentru toate grupurile constituia $X = 2,16$ puncte, când $S^2 = 3,31$; $S = 1,82$; $Cv = 68,1$; $Sx = 0,31$ puncte. Intervalele valorilor relevante se aflau în diapazonul $X - t$. $Sx = 1,6$ și $X + t$. $Sx = 2,72$ (vezi tab. 21). S-a constatat o corelație dintre gradul de manifestare a semioticii de apraxie și etapa de evoluție a afecțiunii. În perioada inițială a afecțiunii în 18% din cazuri s-au constatat dificultăți insignifiante în executarea exercițiilor, însă după a doua sau, mai rar, după a treia tentativă toți bolnavii executau acest test. Dificultățile depistate se manifestau mai ales în procesul executării praxiei de postură. Erorile se exprimau prin ataxie și impulsivitate. La etapa de evoluție moderată a afecțiunii în 100% din cazuri se constata o reducere de diferit grad a funcției de executare atât în praxia dinamică, cît și în praxia de postură.

Cele mai grave perturbații se constatau în cadrul testării pentru praxia posturii. Mișcărilor erau nediferențiate și prost ghidate. La accentuarea controlului vizual se constata ameliorare neînsemnată (sau lipsa acesteia) în executarea exercițiului. În acest stadiu 30% din pacienți puteau să execute corect exercițiul de praxie dinamică, însă aproape toate aceste rezultate au fost obținute doar după a doua sau a treia tentativă.

Pe măsura evoluției afecțiunii nici unul din bolnavi nu a fost apt să execute exercițiile de testare a praxiei posturale. La etapa de evoluție gravă a afecțiunii testul de praxie dinamică a fost executat doar de 8% din bolnavi. Putem presupune, că, pe lângă disfuncția de sinteză spatio-vizuală, la bolnavii cu CCH se tulbură și aferența cinetică proprioceptivă a actului motoriu.

Studierea gnoziei vizuale în lotul bolnavilor cu CCH (vezi tab. 21) a relevat, că valoarea medie statistică a acestui indice la confruntare dintre loturi constituia $X = 2,5$ puncte, când $S^2 = 2,95$; $S = 1,72$; $Cv = 68,73$; $Sx = 0,26$ puncte. Valorile relevante se determinau în diapazon de $X - t$. $Sx = 1,97$ și $X + t$. $Sx = 3,03$ puncte.

Analiza calitativă mărturisește, că la etapele inițiale ale afecțiunii bolnavii erau apți, în totalitatea lor, să execute exercițiul pe nominarea imaginilor realiste. La identificarea conturilor suprapuse au fost constatate erori solitare la 10% din pacienți. La etapa de evoluție medie a afecțiunii tulburările gnozico-vizuale se decelau mai pregnant prin proba Poppelreiter. Bolnavii comiteau în mediu de la 3 la 5 erori. S-au constatat și enumerări ale unor detalii separate ale imaginilor. Proba de nominație

a imaginilor realiste s-a dovedit a fi mai accesibilă și ea a fost trecută complet de 24% din numărul bolnavilor. Restul pacienților comiteau de la 1 la 3 greșeli, fiind totodată activi și încercând să corecteze erorile cu propriile forțe.

La etapa de evoluție gravă a afecțiunii tulburările gnozico-vizuale deveneau mult mai pronunțate. Doar 32% din pacienți rămâneau apti să identifice un contur în proba de nominare a conturilor suprapuse. Tulburări brutale s-au constatat în procesul de identificare a imaginilor realiste. Doar 26% din bolnavi nu au fost apti să nomineze măcar un singur contur.

Studiul neuropsihologic al orientării generale a bolnavilor cu CCH a pus în evidență perturbarea acestei funcții de grad diferit. Valoarea medie statistică între loturi a acestui semn constituia $X = 1,77$ puncte, când $S^2 = 3,61$; $S = 1,9$; $Cv = 107,52$; $Sx = 0,29$ puncte. Valorile relevante se aflau în diapazonul de la $X - t \cdot Sx = 1,18$ la $X + t \cdot Sx = 2,35$ puncte. Analiza calitativă a dinamicii afecțiunii a pus în evidență o anumită regularitate. La etapele inițiale pacienții se orientau lesne și pe deplin în ambianță și timp. Pe măsura evoluției afecțiunii, de exemplu, la etapa medie, se constatau unele imprecizii în răspunsuri și anumite dificultăți de orientare ecologică. Unii pacienți indicau incorect anul, sezonul, luna, însă în cuasitotalitatea lor (92%) se orientau corect în anturaj. La etapa de evoluție gravă a afecțiunii au fost relevate tulburări brutale de orientare atât în timp, cât și în spațiu. Bolnavii nu puteau indica corect anul, luna, sezonul, ziua. Circa 52% din numărul bolnavilor puteau da răspunsuri corecte la o jumătate din întrebări. Restul răspundeau parțial corect la 1-2 întrebări de ordin general.

Așadar, neuropsihometria a demonstrat, că unul din principalele sindroame de tulburare a funcțiilor psihice superioare, caracteristice pentru întreaga selecțiune de bolnavi cu HDPE, o constituie dismnezia. Tulburări amnezice se manifestau la etapele inițiale ale afecțiunii și indicii lor corelau ($P < 0,005$) cu vechimea și gravitatea evoluției afecțiunii.

Cele mai pronunțate tulburări mnezice s-au constatat la bolnavii cu BA, manifestându-se, în fond, ca simptom primar al debutului și sindrom major al afecțiunii. În primul rând era atinsă memoria de scurtă durată (vizuală și auditivă). Chiar la etapele inițiale ale afecțiunii se constatau defecte brutale în învățarea imediată a materiei, persistența sporită a urmelor în testele de interferență, fenomenul inhibiției proactive. Pe măsura evoluției afecțiunii scădea randamentul mnezic, se constatau diverse contaminări. Tulburări dismnezice accentuate s-au constatat la toți bolnavii la etapa de evoluție medie a afecțiunii, caracterizate prin reducerea

bruscă a volumului de materie însușită (până la 2-3 cuvinte). Interferența eterogenă cauza suprimarea restituirii, funcția memoriei de lungă durată fiind mai puțin interesată, însă în procesul de evoluție a afecțiunii s-au constatat defecte brutale ale memoriei pentru evenimentele trecute și succesiunea lor cronologică.

Tulburările mnezice la bolnavii cu BP purtau un caracter modal-nespecific și interesau mai ales memoria de scurtă durată, în primul rând, cea vizuală. Aceste perturbări la etapele de debut ale afecțiunii erau mai moderate decât la bolnavii cu BA, ceea ce le permitea pacienților să treacă numeroase teste. Pe măsura evoluției afecțiunii aceste fenomene se plasau pe prim plan în tabloul clinic, manifestându-se prin degradarea pronunțată a stării funcționale. La 50% din bolnavii cu CCH defectele ușoare de memorizare imediata a materiei, persistența sporită a urmelor în testele de interferență, s-au făcut remarcate la etapele de debut al afecțiunii. În timp volumul memorizării imediate se reducea, se constata parțial fenomenul de inhibiție proactivă,

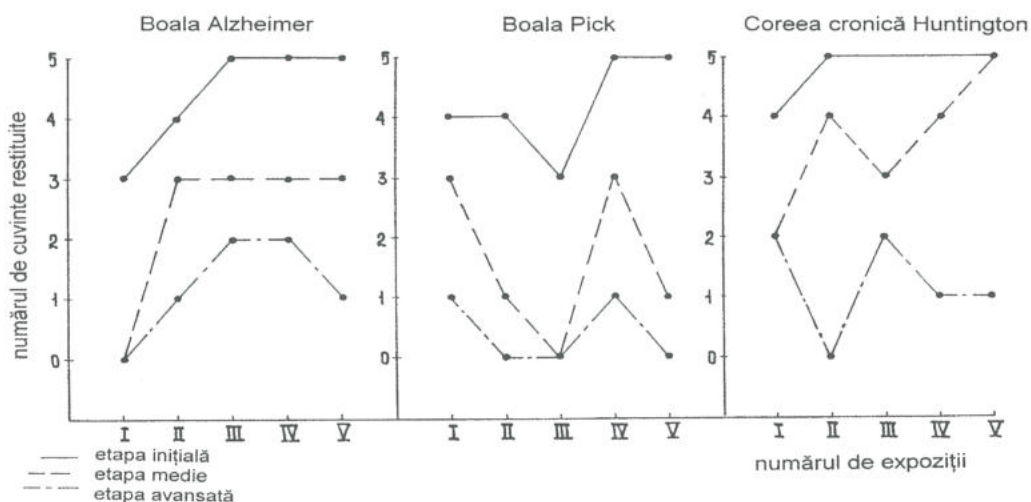


Fig. 4. Curbele de memorizare

scăderea randamentului mnezic din cauza includerii interferenței omogene. O trăsătură caracteristică o constituia lipsa memoriei de lungă durată ținând de succesiunea cronologică.

Figura 5a prezintă curba de memorizare. Pentru bolnavii cu BA este caracteristică ascensiunea lentă a curbei cu prezenta unui platou, ceea ce mărturisește despre reducerea bruscă a capacității de memorizare și de indolență emoțională a bolnavilor. În BP și CCH curba reflectă de asemenea și o hipoprosexie și o fatigabilitate accentuată a subiecților.

Un alt sindrom important de tulburare a funcțiilor psihice superioare îl constituie diversele tipuri de afazii. În BA pe prim plan sînt patente fenomenele de afazie acustico-mnezică. S-a constatat atingerea preponderentă a componentei semantice, componenta fonetică și cea motorie a limbajului rămânând relativ păstrate. Pe parcursul evoluției s-a constatat reducerea debitului verbal și dezordini de sintaxă, prezența diferitelor automatisme verbale, mai ales a logocloniilor.

În BP s-au constatat reducerea progresivă a facultății comunicative, a bagajului lexical, simplificarea limbajului, aspontaneitate verbală. S-au constatat stereotipii verbale din cauza asemantismului de percepție. S-a perturbat și limbajul receptiv - de la reducerea nivelului de percepție până la disfuncția brutală. Frecvent se constata ecolalie totală sau parțială.

Afaziile au fost înregistrate la 99% din bolnavii cu CCH. Pe prim plan se evidențiau disartriile, care influențau facultatea de comunicare verbală a bolnavilor. Dificultățile în perceperea construcțiilor semantice complicate se făceau observate deja la stadiul precoce al afecțiunii, remarcându-se o corelație autentică între frecvența erorilor de executare a acestui test și vechimea afecțiunii. Ataxofemia domina etapele de evoluție medie și avansată a afecțiunii. Drept confirmare a afaziei motorii aferente la bolnavii cu CCH servește prezența la ei a defectului praxiei verbale. Bolnavii nu erau în stare să imite buccinarea unilaterală, stingerea lumânării, să scoată limba, să-și lingă buzele, etc. sau întâlneau mari dificultăți în exercitarea acestor exerciții. Aceste mișcări bucale nu intră în componența actului de fonație și sînt mai simple, însă, după cum afirmă A.R. Luria (1969), ele au un nivel anatomo-funcțional de reglare comun cu jalonul aferent al sistemului fonator.

Cele mai brutale tulburări ale funcțiilor de praxie au fost decelate la bolnavii cu BA în procesul testării praxiei constructive. Ele mărturisesc despre disfuncția sintezei spatio-vizuale și tulburarea imaginii spațiale. Disfuncția praxiei dinamice și praxiei de postură se manifesta prin dificultăți de trecere de la un element motoriu la altul și în reducerea programelor de mișcări consecutive. În timp gradul de manifestare a fenomenelor de dispraxie se accentua, se constata deautomatizarea vădită a mișcărilor, reducerea programelor de acțiune, mișcări perseverente, aspontaneitate. La bolnavii cu BP, comparați cu bolnavii cu BA, tulburările de praxie se manifestau la etapele mai tardive de evoluție a afecțiunii pe fondul unor modificări brutale ale personalității și altor simptome de deteriorare a funcției mnezico-intelectuale. Tulburări accentuate ale praxiei au fost determinate la bolnavii cu CCH în procesul testării în praxia posturii. Mișcările erau nediferențiate, neghidate. Controlul vizual ameliora neînsem-

nat executarea testului. S-au constatat de asemenea defecte în sfera de percepții spațiale stricto sensuale, ceea ce se manifesta prin dificultăți de prezentare grafică a unor figuri geometrice complexe. Pe cât se pare, în CCH aceste tulburări sînt legate de disfuncția sintezei spatio-vizuale și aferenței kinetice proprioceptive a actului motoriu. Tulburările gnostico-vizuale de diferit grad au fost patente la bolnavii cu HDPE examinați (mai brutale în BA și BP și mai moderate în CCH).

Rezultatele investigațiilor neuropsihologice mărturisesc despre tulburări accentuate ale funcțiilor psihice superioare în toate loturile de subiecți cu HDPE. Pentru toate aceste unități nozologice, ce constituie HDPE, este comună ascensiunea insidioasă și treptată a simptomatologiei, secundată de disnoia mnezico-intelectuală completă. Este important și faptul, că în perioada de dezvoltare a tabloului clinic s-a constatat o simptomatologie difuză cu spectru larg de tulburări neuropsihice. Asocierile sindroamelor neuropsihologice și neurologice de divers grad de manifestare determină caracteristica fenotipică și gravitatea afecțiunilor.



Capitolul 4

ROLUL INDICILOR IMUNOCHIMICI ȘI IMUNOLOGICI ÎN PATOGENIA HEREDODEGENERESCENTELOR PROGRESIVE ALE ENCEFALULUI

4.1. Rolul indicilor imunologici în patogenia HDPE

HDPE întrunește o serie de alterații caracteristice, inclusiv complexul morfologic involutiv (glomeruli neurofibrilari, plăci senile, depozite amiloide) și un fenomen funcțional (modificarea metabolismului energetic, sintezei proteinelor, metabolismului mediatorilor). Deperdiția de neuroni, dezorganizarea jaloanelor neuronale și reducerea numărului de sinapse constituie substratul morfologic al involuției (Вербицкая Л.Б.; Орлова М.Л.; Glenner G.G. et al.; Masliah E. et al.; Yamaguchi H. et al.). Aceste fenomene au grad diferit de intensitate, sunt selective pentru anumite regiuni ale encefalului și pot fi chiar nespecifice în diverse forme de HDPE. Modificările observate interesează numeroase sisteme metabolice, însă mai importante sunt cele, care țin de metabolismul proteinelor și glucozei.

În metabolismul proteinelor putem distinge două procese fundamentale. Pe de o parte, se constată reducerea sintezei proteinelor, pe de altă parte - formarea unor complexe proteice anormale, care se acumulează în neuroni, în spațiul intercelular și în pereții vaselor (glomeruli neurofibrilari, depozite amiloide).

Conform datelor furnizate de tomografia cu emisie de pozitroni (Antanitus D.S. et al.; Clark C.M. et al.; Jagust W.; Kumar A. et al.), reducerea utilizării glucozei în anumite zone ale encefalului, paralel cu tulburarea aportului de oxigen, se constată la bolnavii cu HDPE în stadiul preclinic al afecțiunii. Această circumstanță poate fi exploatată în calitate de semn precoce de diagnostic diferențial.

Modificările metabolice în neuromediatorii au fost pe larg tratate în literatura de specialitate ca un factor etiologic virtual la nivelul procesului patologic și ca un mecanism de declanșare a formării unor jaloane secundare și chiar finale ale proceselor patogenetice. În acest sens reducerea circulației cerebrale, oxigenării, modificării barierei hematoencefalice (BHE) etc. pot fi o consecință a utilizării neadecvate a glucozei și acumulării amiloidului sau procesul poate fi studiat și în sens invers. Nu este clar, dacă neuronii sunt afectați de pe urma acumulării proteinelor sau de

sitatea supravegherii homeostaziei celulare și tisulare a organismului (Leonardi A. et al.).

Deși informațiile privind tulburările imunologice în HDPE sunt scunde, totuși, ținând cont de importanța a trei componente principale: amilozei, disfuncției BHE și sistemului imun - este posibilă crearea unei idei clare și autentice vizând etiologia și patogenia HDPE. Insuficiența informațiilor privind defectele imunologice posibile în cadrul acestor patologii condiționează apariția unor opinii speculative despre rolul lor virtual, inclusiv până la negarea importanței sistemului imun în evoluția afecțiunii (Pouplard-Bartheloux A. et al.). Drept cauze virtuale, care ar explica o atât de mare discordanță de opinii, pot fi, probabil, dificultățile diagnostice indiscutabile, care imprimă un caracter neomogen loturilor de pacienți luați în studiu de diferiți investigatori. Plus la aceasta, nu întotdeauna se respectă cerințele de selecție a indivizilor intacti în lotul martor pentru efectuarea examenelor imunogerontologice. Cu toate acestea, astăzi te-ai mira să existe savanți de talie expertă, care ar lua în dubiu implicarea sistemului imun în instalarea HDPE.

Primul indicator, care sugerează rolul virtual al sistemului imun în HDPE, constă în decelarea unui număr crescut de autoanticorpi anti-encefalici la acești pacienți (Leonardi A. et al., Nandy K.). Acești anticorpi sunt polispecifici, însă între ei se evidențiază cei cu tropism față de structurile colinergice ale encefalului. Nivelul lor se afla în corelație cu gradul de accentuare a tulburărilor cognitive. Este important că, deși nivelul acestor anticorpi era crescut și în cadrul îmbătrânirii fiziologice, la bolnavii cu HDPE conținutul lor era autentic superior. Probabil, că anticorpii specifici pentru structurile encefalului pot constitui cauza lezării cronice și inflamației (Завалишин И.А.; Faley P. et al.).

Rolul anticorpilor poate fi condiționat de faptul că ei constituie o parte intrinsecă a amiloidului, ceea ce s-a demonstrat prin metode imunohistochimice de investigație (Itagaki S. et al.). În afară de aceasta, la constituirea amiloidului participă alte elemente imunoactive nespecifice: componentele complementului C1, C4, a-1-antichemotripsina (Mc Donald B. et al.; Rozemuller J.M. et al.).

Studierea particularităților funcționării a însuși sistemului imun cu scopul de a detecta cauzele posibile de sinteză intensă a anticorpilor anti-encefalici, precum și a altor fenomene imunologice în HDPE, până în prezent are un caracter limitat și echivoc.

Tipizarea genelor complexului principal de histocompatibilitate în BA a permis să se pună în evidență frecvența crescută a alelelor C4B2, precum și a HLA-B7, B15, B14, B13, Cw3, A2, A30 (Renvoize E.B.; Weitkamp

L.R. et al.), HLA-DR. De remarcat, că alți autori nu au evidențiat o relație statistic autentică între îmbolnăvire și prezența uneia din antigenele HLA. Conform opiniei lor, această contradicție cu datele altor investigatori poate fi condiționată, pe de o parte, de gradul de precizie a diagnosticului, pe de altă parte - de calitatea selecționii lotului martor (McGeer P.L. et al.;).

Tabelul 22: Indicii imunogramei la bolnavi de BA, de CCH și la martori intacti

Forma nozologică	E-POK, %	EAC-POK, %	CD3, %	CD4, %	CD8, %	CD4/CD8	IgA, mg%	IgM, mg%	IgG, mg%
Boala Alzheimer (n = 16)	68.2 ± 6.4	13.2 ± 3.5	79.2 ± 6.7	36.4 ± 3.7	33.3 ± 4.7*	1.1 ± 0.2**	331 ± 77*	160 ± 55	1481±191*
Coreea cronică Huntington (n = 8)	59.2 ± 7.5	14.4 ± 5.8	70.8 ± 6.2	41.0 ± 11.2	33.2 ± 10.6	1.3 ± 0.6	298 ± 112*	161 ± 54	1420±270*
Martori intacti (n = 30)	68.3 ± 1.4	13.7 ± 0.09	78.1 ± 6.6	36.7 ± 1.3	28.0 ± 0.9	1.3 ± 0.07	213 ± 21	158 ± 30	1240 ± 50

Notă: * – p < 0.02; ** – p < 0.05.

Tabelul 23: Reacția de blasttransformare a limfocitelor în BA și CCH la diferite mutagene și autoantigene (imp/min)

Forma nozologică	Reacție fără stimulator	Reacție cu stimulatori					
		FHA	MPh	PCM		GRAP	
Boala Alzheimer (n = 12)	426 ± 132*	21244±11065*	11263 ± 4089	5391 ± 570**	1,8 ± 0,16**	3436 ± 685	1,6 ± 0,4**
Coreea cronică Huntington (n = 8)	542 ± 84	28183±8683*	16172 ± 5837	4342 ± 391*	1,3 ± 0,11	3564 ± 638	1,3 ± 0,21
Donatori intacti (n = 15)	1054 ± 343	98486±48171	42923±10255	3409 ± 312	1,1 ± 0,12	3867 ± 647	1,1 ± 0,16

Notă: * p < 0.01
** p < 0.05.

Tabelul 24: Indicii imunogramei la bolnavi de BA, de CCH și la mar-tori intacti

Forma nozologică		Elaborarea spontană de imunoglobuline, ml			Elaborarea indusă de imu-noglobuline, ml		
		A	M	G	A	M	G
BA (n = 12)		132 ± 97	39 ± 19*	100 ± 35*	610 ± 245	967 ± 443 ^{Sc}	780 ± 243
CCH (n = 8)		72 ± 48	71 ± 43*	166 ± 156	593 ± 360	791 ± 626	1220 ± 1020
DMI (n = 10)		341 ± 179 ^{Sc}	52 ± 29*	296 ± 136	342 ± 113	124 ± 125 ^{Sc}	444 ± 183
Donatori intacti		154 ± 63	186 ± 117	237 ± 135	352 ± 148	459 ± 249	532 ± 266
Indici obținuți prin stimulare	BA				9.2 ± 5.2	28.5 ± 13.2*	8.7 ± 2.6*
	CCH				9.2 ± 5.8	22.2 ± 10.4	8.7 ± 7.9
	DMI				1.07 ± 0.4*	1.6 ± 0.8*	1.8 ± 0,6
	Donatori intacti				3.9 ± 2.0	4.0 ± 2.5	3.4 ± 1.5

Notă: Cu asterisc sunt marcate diferențele autentice în raport cu aponatorii intacti ($p < 0.01$); Sc – diferențele autentice dintre BA și DMI ($p < 0.01$).

Studierea componenței populațiilor de celule imunocompetente nu a constatat particularități revelatorii. Există lucrări de specialitate, în care se susține, că la această categorie de bolnavi există limfopenie. În alte investigații se furnizează date referitoare la cantitatea nemodificată a celulelor E-POK, CHTI+ (CD3+), la coraportul celulelor T/B, CD4/CD8, la subtestele CD4+ CD45R- redus și CD4+ CD45R+ / CD4+ crescut (Ikeda T. et al.; Rozemuller J.M. et al.).

Date mai informative au fost obținute prin studierea caracteristicilor funcționale ale celulelor sistemului imun la pacienții cu HDPE. În primul rând, s-a constatat tulburarea multiplicării lor, ceea ce s-a manifestat prin răspuns redus la activatorii policlonali, de exemplu la concanovalina A, însă nu și la BCG, la fitohemaglutinină, la mitogenul de *Phytolacca* (MP), la proteina A, la anticorpii OCT3 (Arai H. et al; Smith T.A.D. et al.).

Una din cauzele posibile de reducere a nivelului de proliferare a celulelor ține de derglarea mobilizării calciului în celulă. Dispunem de date persuasive, ce confirmă existența acestui defect la limfocitele bolnavilor

cu BA în ansamblu și la populația celulelor lor CD4+ (Alizadeh-Khiavi K. et al.; Satoh J. et al.).

Cercetările, care notifică sinteza policlonală a imunoglobulinelor de către limfocitele B, sunt puțin numeroase și contradictorii (Miner C.D. et al; Singh Y.K. et al.). În lucrarea lui C. Miner și R. Richter se constată reducerea elaborării de imunoglobuline de către celulele B stimulate cu MP. Autorii ajung la concluzia despre deficiența funcției helper a limfocitelor la bolnavii cu BA. Aceasta contravine întrucâtva rezultatelor, în care se constată reducerea sensibilității celulelor B ale bolnavilor la influența supresorilor T de la donatorii sănătoși asupra sintezei policlonale. Activitatea sporită a supresorilor a fost demonstrată și în alte lucrări. Considerate în ansamblu, tulburările în HDPE mărturisesc despre existența unui dereglaj al funcțiilor helper-supresoare ale celulelor imunocompetente. Actualmente este dificil a stabili univoc prin ce s-ar explica discordanța între datele ce caracterizează funcționarea limfocitelor B. Pe cât se pare, nu există nici un motiv plauzibil pentru a lua în dubiu prezența tulburărilor în sistemul imunității B-celulare. Faptul este confirmat de investigațiile anterioare, în care se menționează o reducere a IgM în serul bolnavilor (Pouplard-Bartheloux A. et al.).

Studierea macrofagilor și leucocitelor polimorfonucleare în testul de citotoxicitate față de celulele-țintă tumorale MA-160 nu a permis să se evidențieze diferențe concludente de la celulele lotului martor. Cu toate acestea, elaborarea factorului de activare a macrofagilor de către limfocitele bolnavilor era redusă. La unii bolnavi în ser s-a constatat un inhibitor al activității citotoxice a macrofagilor. Aceste fapte sugerează concluzia despre implicarea macrofagilor în instalarea afecțiunii (Blass J.P. et al.).

Rezultatele unui număr mare de investigații morfologice confirmă existența unui proces imunopatologic topic activ în țesuturile afectate ale encefalului. Aceste investigații au fost realizate cu aplicarea anticorpilor monoclonali, pentru a tipiza celulele ce infiltrează țesuturile encefalului. Astăzi putem confirma prezența tuturor tipurilor de celule imunocompetente, ele fiind decelate în piesele histologice de encefal. Acestea sunt limfocitele T de fenotip CD4+ și CD8++, celulele K, probabil, elementele prezentatoare de antigen (Chun L.L.J. et al.; Leonardi A. et al.). Celulele se prezintă în stare activată: un număr mare de molecule HLA-DR, HLA-P, receptori pentru interleukina-2 (IL-2). Microglia pacienților cu BA are un grad înalt de saturație cu integrine: C-IIa (A-I), C-II (CP3), C-IIc, C-18 (2), B-III. Pe cât se știe, aceste molecule execută funcții variate, legate în special de migrația celulelor, de răspunsul la antigen, de activarea limfocitelor T. Toate acestea vin să confirme cu certitudine implicarea sistemului imun în instalarea și evoluția BA.

În ultimii ani imunologia acordă o atenție susținută studierii rolului imunocitokinelor și în patogenia bolii Alzheimer. Aceasta se referă, în special, la interleukina-6 (IL-6), interleukina-1 (IL-1). Aceste citokine exercită o influență vădită asupra sintezei proteinelor de fază acută (Morgan D.G. et al.), ceea ce are o mare importanță pentru desfășurarea proceselor de inflamație, de cicatrizare a plăgilor (Bauer J. et al.;). Studiarea elaborării unei serii de citokine de către celulele mononucleare ale sângelui periferic, stimulate cu mitogen, a pus în evidență sporirea ei pentru IL-2 și gamma-interferon. Secreția spontană a IL-3 s-a dovedit a fi inferioară valorilor înregistrate în lotul martor. S-a constatat un raport direct între elaborarea acestor citokine și unii indicatori clinici (Akiyama H. et al.).

Testarea pieselor de cortex al encefalului a pus în evidență o reactivitate imună pronunțată pentru macroglobulina a-2 și IL-6, pe când nivelul seric al IL-6 s-a dovedit a fi echivalent cu cel din lotul martor. Cu toate acestea, recent a fost lansată ipoteza de amiloidogeneză în BA, mediată de răspunsul la faza acută, stimulată de IL-6/IL-1 (Bauer J. et al.; Morgan D.G. et al.).

Se presupune existența unei cantități crescute de a-antichemotripsină, care constituie inhibitorul proteazelor și participă la amiloidogeneză cu inducția sintezei acesteia de unele citokine, notalment: IL-6, IL-1, precum și de factorul de creștere a nervilor. Deși autorii nu aduc argumente directe întru susținerea ipotezei lor, ea se impune prin caracterul ei oportun și prin numărul impunător de confirmări indirecte.

Studierea nivelului de zinc în ser, timulinei (hormon zinco-dependent al timusului) și răspunsului proliferativ declanșat de FHA la bolnavii cu HDPE și la donatorii îndemni de aceeași vârstă a evidențiat o scădere echivalentă a nivelului indicatorilor studiați față de valorile înregistrate în lotul de confruntare, constituit din subiecți tineri. Autorii ajung la concluzia despre similitudinea modificărilor în cadrul îmbătrânirii fiziologice și în HDPE.

Într-adevăr, confruntând tulburările depistate, este dificil a sesiza prezența unor modificări imunologice specifice, exceptând doar nivelul înalt de anticorpi antiencefalici. Într-un caz și în altul s-au constatat limfopenie, scădere a IgM serice. Tulburările aportului de calciu în celulă aveau un caracter monotipic. Defectele de proliferare în unele cazuri se deosebeau statistic, autentic de cele din lotul martor de aceeași vârstă, iar în alte cazuri nu s-a constatat (Gibson G.E. et al.). Aceasta se explică, probabil, prin caracterul neomogen al componenței loturilor de pacienți luați în studiu și a donatorilor din lotul martor în cadrul diferitelor investigații științifice.

Mai puțin concretă este caracteristica jalonului imunității B-celulare, deși nivelul crescut al autoanticorpilor cadreează cu ideea despre reglarea varietății limfocitelor B și prevalența clonelor autoreactive în senescență.

Faptul, că în BA se constată un nivel înalt de anticorpi anume antiencefalici, inclusiv anticolinesterazici, se poate explica, probabil, prin substratul organic al procesului patologic.

Este știut că HDPE sunt afecțiuni cu debut tardiv, adică ele se declară pe un fond cu modificări de vârstă deja preexistente. În acest sens devine clară dificultatea cu care se confruntă cercetătorii ce studiază aspectele imunologice ale HDPE cu scopul de a depista semnamente imunologice specifice, proprii acestei patologii. În opinia noastră, sistemul imun, în virtutea caracterului integrativ al funcționării sale, execută un rol ambiguu: atât de participant activ la evenimentele patologice, cât și de martor care semnalează, ca și în toate celelalte circumstanțe, orice situație nefavorabilă în organism. Din acest motiv, surprinderea faptului de activare a sistemului imun, de evoluție desfășurată a reacțiilor imune nu poate fi considerată drept expresie a raporturilor cauză-efect directe, în care partea inițiatoare ar fi sistemul imun.

Corelația între BA, imunitate și îmbătrânirea fiziologică poate fi reprezentată schematic (Cotman C.W. et al.) (fig. 5). Autorii în baza unui material propriu, mai ales morfologic, au creat o concepție originală despre stadiile de formare a depozitelor amiloide. Ei explică particularitățile evoluției acestui proces în cadrul îmbătrânirii fiziologice și în BA prin existența unor regiuni cu potențiale plastice înalte (de exemplu, în neocortex, hipocamp) și reduse. Prin plasticitate ei înțeleg, în primul rând, facultatea neuronilor de a compensa diverse influențe vulnerante. Această plasticitate în unele situații poate îmbrăca un caracter de hipertrofie patologică. În astfel de cazuri, asociindu-se cu acumularea excesivă a proteinei b/A4, se produce transformarea maselor amiloide dispersate, inițial, într-o placă neuronală (cu alte cuvinte, când formarea ei ține de neuronii modificați), ulterior, într-o placă trivială compactă. Stadiul final al procesului îl constituie, de regulă, doar placa difuză în cadrul senescenței. Rolul sistemului imun în toate aceste cazuri constă, pe de o parte, în utilizarea proteinelor amiloide, detritusului, iar pe de altă parte - în acumularea părților componente ale amiloidului de asemenea cu participarea celulelor imunocompetente. Așadar, esența problemei constă în a înțelege de ce activitatea sistemului imun în BA duce nu numai la eliminarea depozitelor patologice, ci și contribuie la formarea acestora.

Conform concepțiilor moderne, proprietățile specifice ale celulelor unui anumit țesut sunt determinate de structura și funcțiile proteinelor caracteristice pentru el, acestea fiind instrumente excepționale, prin intermediul cărora informația genetică capătă o realizare efectivă (Чехонин В.П.; Book E.). Proteinele neurospecifice (PNS) se caracterizează prin

specificitate relativă pentru celulele structurilor țesutului nervos și sunt implicate organic în asigurarea funcțiilor integrative atât ale celulelor, cât și ale encefalului în ansamblu (Обухов С.К.; Штарк М.Б.; Яковлева Н.Т.).

Valoarea biologică a PNS ține de funcțiile specifice ale sistemului nervos - de generație și conducere a impulsului nervos, de funcția de formare a structurilor intracelulare. PNS constituie de asemenea niște markeri *sui generis* pentru stările patologice ale sistemului nervos (Чехонин В.П.; Штарк М.Б.; Book E.).

Pornind de la acest raționament, pentru analiza funcției BHE noi am recurs la una din metodele moderne și informative, bazate pe decelarea substanțelor specifice pentru țesutul encefalului în lichidele biologice. Permeabilitatea BHE în direcția encefal-sânge a fost determinată după parametrii de penetrare prin ea a cinci antigene neurospecifice: proteinei gliofibrilare acide, glicoproteinei a2 specifice encefalului (a2-GP), globulinelor a1- și a2 specifice encefalului (a1-GE și a2-GE), enolazei neurospecifice (ENS).

Enolaza neurospecifică, sau 14-3-2.

Istoria identificării acestei PNS se datorează descoperirii primului antigen encefalospecific S-100. Studiind cu ajutorul electroforezei bidimensionale în gel de feculă fracția supernatantă de proteină din homogenatul de encefal și confruntând datele obținute cu fracția respectivă din ficat, B. Moore a detectat, în afară de S-100, încă patru proteine hidrosolubile acide, specifice pentru encefal (Moore B. et al.). Una din proteine ulterior a fost desemnată 14-3-2 (Pappolla M.A. et al.) în baza evaluării parametrilor în procesul cromatografiei în coloană.

Prin metoda de difuzie imună 14-3-2 a fost detectată la toate speciile de mamifere și păsări studiate, atât în nervii periferici, cât și în encefal (Moore B.). Aceste date îl caracterizează pe antigenul notat, ca fiind specionospecific, gradul lui de activitate încrucișată sporind paralel cu ierarhia speciei în arborele filogenetic.

Cercetarea localizării celulare a proteinei 14-3-2 în encefal mărturiște despre sinteza predilectă a acesteia în neuroni. Proteina 14-3-2 a fost detectată în citoplasma neuronilor din encefalul de maimuțe, în extractele apoase ale fracției sinapsosomale din encefalul de șobolan (McEwen B. et al.; Moore B.). Antigenul 14-3-2 a fost determinat în calitate de marker specific al neuronilor (Kato K. et al.; Moore B.; Mokuno K. et al.).

Prin cromatografie cu schimb de ioni din encefalul de șobolani au fost izolate izoenzime ale enolazei. Cea mai acidă izoenzimă a enolazei (), specifică pentru neuroni, are o masă moleculară de 78 + 10 kD și se numește enolază neurospecifică. K. Kato et al. au lansat ipoteza, că subunitățile

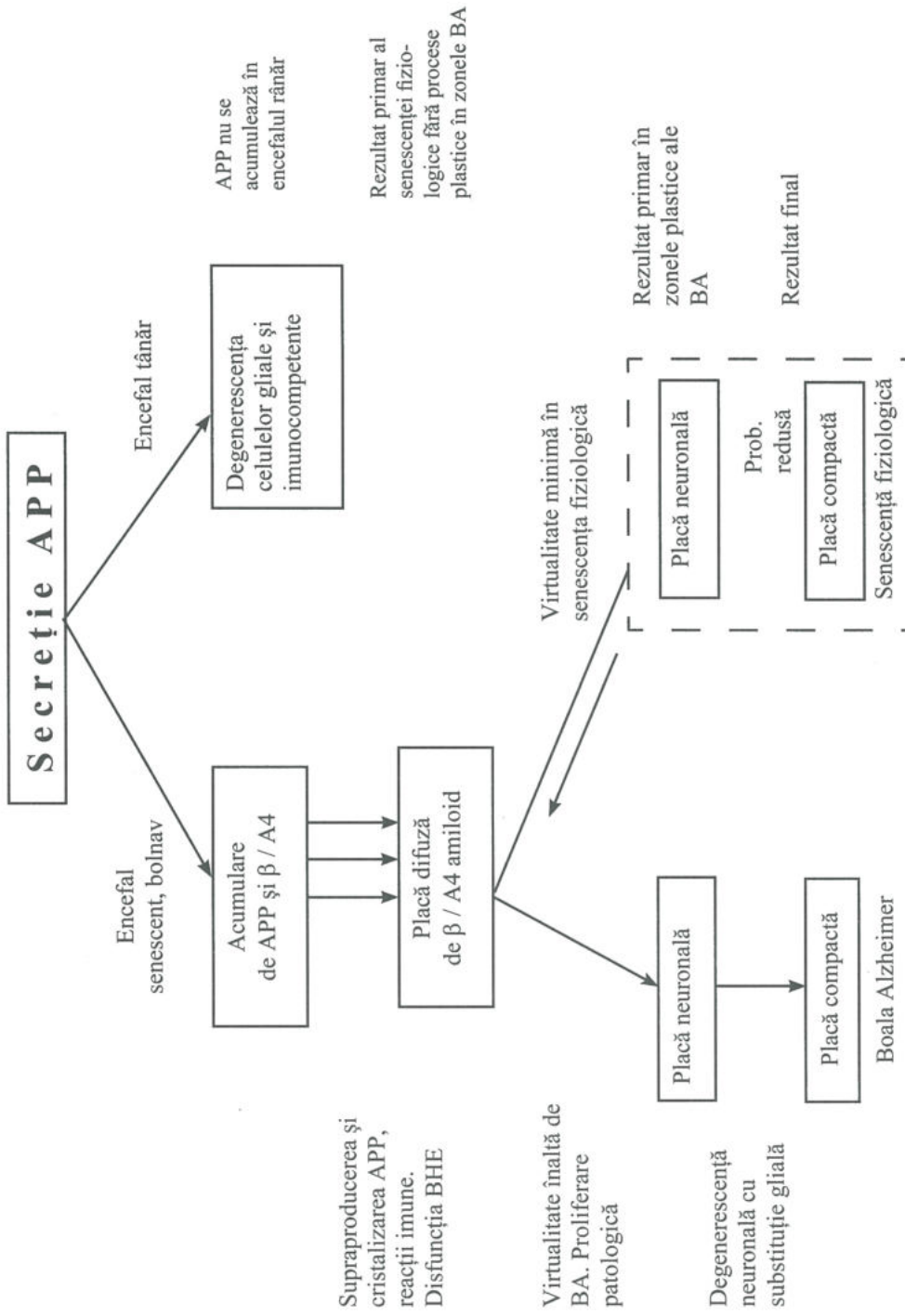


Fig. 5. Schema corelației dintre BA, imunitate și senescență fiziologică.

izoenzimelor enolazei constituie niște produse ale diferitelor gene, iar gena, care codifică monomerul, este expresat în condiții normale, probabil, doar în neuroni. Importanța fiziologică a acestei proteine în celule nu este absolut clară, deși s-a acceptat ideea, că în neuroni ar exista o cale glicolică proprie (Cicero T.J. et al.). Prezintă interes postulatul lui L. Eng despre responsabilitatea enolazei specifice a neuronilor, asociată la membrană, pentru catenarea fosfatică în regiunea sinaptică în dependență de starea funcțională a sinapsei.

K. Haglia et al. au constatat o concentrație înaltă a antigenului 14-3-2 în tumorile neuroendocrine și au propus pentru diagnosticarea acestei stări determinarea concentrației proteinei 14-3-2. Cicero T.J. et al., cercetând prin metoda radioimunologică extractul din ganglionii bazali ai encefalului bolnavilor cu CCH, au stabilit o reducere considerabilă a concentrației de 14-3-2, pe când nivelul aceluiasi antigen în cortex rămânea practic nemodificat. Prezintă interes și modificările calitative ale subunității 0 a ENS: dacă în ganglionii bazali concentrația ei nu se modifica esențial, în cortex ea chiar sporea. Autorii propun metoda de analiză a proteinei 14-3-2 pentru marcarea viabilității nealterate a sistemelor celulare encefalice atât neuronale (subunitatea) cât și gliale (dimerul a). Reducerea nivelului de proteină 14-3-2 în extractele de ganglioni bazali ai bolnavilor cu CCH este explicată de autori prin degenerescența neuronală depistată morfologic în aceste structuri. Sporirea nivelului de ENS în cortex se explică prin glioliza accentuată, care se observă în patogenia afecțiunii în cauză.

O atenție aparte merită relatarea lui R. Dauberschmidt et al. despre determinarea radioimunologică a ENS în procesul controlului asupra gradului de afectare a BHE în traumatismele craniocerebrale. Autorii au observat creșterea concentrației antigenului în serul sangvin și în lichidul rahidian în funcție de gravitatea afecțiunii. Ei consideră că s-ar putea exploata această metodă în pronosticarea evoluției afecțiunii.

În consecința contactului ENS cu elementele sangvine unele din ele pot genera o imunitate umorală diversă ca intensitate (Штрак М.Б.; Eng L.F.; Haglid K. et al.). În literatură există relatări despre decelarea anticorpilor față de proteina 14-3-2 în diverse stări patologice. Aceste rezultate confirmă necesitatea unor investigații de acest gen pentru a rezolva problemele de fond: în ce măsură este permeabilă BHE în sensul encefal-sânge și invers, dacă este permeabilă, în ce măsură poate fi patognomonic rolul anticorpilor în patogenia uneia sau altei afecțiuni neurologice?

Glicoproteina alfa-2. K. Warecka et al. au izolat a2-GP din țesuturile encefalului uman. Identificarea proteinei s-a produs cu

ocazia analizei antiserurilor obținute prin imunizare cu extracte apoase de țesuturi ale encefalului. În detectarea localizării predilecte a a2-GP în țesutul nervos cantitățile maxime ale acestui antigen au fost constatate în substanța albă a encefalului uman și minime - în substanța albă a măduvei spinale. În nervii periferici această proteină nu a fost detectată prin metode imunochimice.

Aplicarea în practică a sistemelor de teste standarde, ce permit determinarea a a2-GP în lichidele biologice și în extractele din țesuturi, a contribuit la investigarea a a2-GP în patologia umana (Былов В.К.; Stevens D.L.; Warecka K.). Lucrările din această serie sunt consacrate în fond constatării faptului că acest antigen este prezent în unele tumori de origine glială. Nu este exclus, că prezența în tumori a a2-GP constituie o consecință a activității metabolice specifice pentru astroglii și pentru astrocite.

Este de remarcat de asemenea lucrarea lui A.V. Morkovkina și coaut., care prin metoda de analiză imunoenzimatică au demonstrat că concentrația acestui antigen în serul sanguin se afla în corelație cu gradul de manifestare a simptomelor la pacienții cu boală Turett. Autorii recomandă urmărirea concentrației de a2-GP în procesul diagnosticului și monitorizării terapiei instituite.

Proteina acidă gliofibrilară (GFAP).

Ea a fost identificată de L. Eng cu ocazia cercetării compoziției proteice a plăcilor prelevate la un bolnav cu scleroză difuză.

GFAP este specionespecifică. Studiul imunohistochimic al topografiei GFAP prin metoda de fluorescență indirectă cu anticorpi anti-GFAP, precum și prin metoda peroxidazică, a demonstrat, că GFAP se localizează în astrocite, predilect în celulele situate sub leptomeninge, în stratul molecular al cortexului, precum și în astrocitele gliale și neoplastice.

Focalizarea atenției științifice asupra GFAP se explică, în primul rând, prin speranța de a putea exploata acest marker natural al astrocitelor în diagnosticul afecțiunilor sistemului nervos central, pentru care este caracteristică antrenarea directă sau indirectă a acestora în procesul patologic. Începând cu prima publicație, interesul față de cercetările GFAP atât sub aspect fundamental, cât și aplicat, rămâne susținut. În lucrările publicate sunt relatate rezultatele studierii posibilităților diagnostice ale GFAP în diverse afecțiuni neuropsihice. De exemplu, A. Loventhal et al. au constatat o concentrație crescută a GFAP în lichidul cefalorahidian al bolnavilor cu scleroză difuză în stadiul de acutizare. În lucrările lui M. Albrechtsen et al. prin metoda imunoenzimatică nu s-a reușit a obține confirmarea acestor rezultate.

Prin metoda imunoperoxidazică s-a efectuat investigarea formelor patologice ale astrocitelor ce apar în sistemul nervos central în boala Wilson. S-a constatat, ca formele hipertrofice de astrocite, ca și celulele cu semne de degenerescență, conțin GFAP, deși de concentrație diversă. Conținutul maxim de antigen a fost constatat în hematocitele, care se acumulează în jurul focarului de histoliză, în celulele Opalski, Alzheimer tip I și astrocitele hipertrofiate ale stratului molecular al cortexului. Contrar, celulele Alzheimer de tip II practic nu conțineau GFAP. Pe lângă alte PNS, GFAP ca componentă a celulelor encefalului poate servi drept marker universal al unor stări patologice ale organismului în ansamblu și ale sistemului nervos în particular. Se știe, că procesele patologice în organism, inclusiv în sistemul nervos central, pot duce la tulburarea permeabilității BHE, ceea ce, cu o anumită cotă de probabilitate, deseori este însoțită de penetrarea de PNS în sânge sau în lichidul cefalorahidian. În ultimul timp au apărut lucrări, în care PNS, în special GFAP, sunt considerate drept markeri ai permeabilității BHE în direcția encefal-sânge în unele influențe extremale asupra organismului, remarcându-se totodată o tendință, pe de o parte, de a marca rezistență BHE pentru proteinele cu masă moleculară de 50kD, pe de altă parte - reacția astrocitelor la o anumită influență. Una din primele relatări în acest sens a fost cea a lui M. Smidt et al., care prin metode imunohistochimice au demonstrat creșterea cantității de GFAP în astrocite în cadrul encefalomielitei experimentale acute. Ei au făcut supoziția despre faptul, că printre agenții ce stimulează biosinteza de GFAP s-ar putea afla și produsele de mielinoliză, care din sânge pot fi recaptate de astrocite și vehiculate prin breșa BHE. Rezultate similare au fost relatate de J.

Rutiainen et al., care au studiat modificarea vitezei biosintezei GFAP în encefalita experimentală cronică la șoareci. V.A. Berezin furnizează o informație interesantă privind cercetările nivelului de GFAP în serul sanguin de șobolani după traumatism craniocerebral experimental cu ajutorul metodei imunoenzimatice cu sensibilitatea de 1 ng/ml. Se demonstrează corelația dintre tulburarea permeabilității de BHE și concentrația antigenului eliminat în sânge.

Influența ischemiei experimentale asupra permeabilității BHE și funcției astrocitelor este examinată în lucrarea lui V.P. Cehonina. Ligaturarea unilaterală a arterei carotidiene la șobolani provoca tulburarea permeabilității BHE, aceasta caracterizându-se prin apariția GFAP în serul sanguin după 16-20 ore, iar în cazul ligaturării bilaterale se constata un tranzit în avalanșă a GFAP prin BHE: GFAP se constata în sânge chiar după o oră. De remarcat, că prin confruntarea efectelor de eliminare în sânge a GFAP și a a2-GP autorul a pus în evidență niște mecanisme ab-

solut diferite, ce, pe de o parte, se bazează pe proprietățile fizicochimice inegale ale acestor molecule, pe de altă parte - pe reactivitatea variată a sistemelor metabolice din celule față de aceste antigene. Autorul recomandă a aplica analiza imunoenzimatică a GFAP în estimarea funcției BHE în ischemie și hipoxemie.

Globulinele encefalice a - 1 și a - 2 au fost identificate și purificate în laboratorul de imunochimie al Institutului de cercetări științifice "V.P. Serbski" în 1987.

GE a-1 constituie un antigen dotat cu mobilitate electroforetică a globulinelor a-1 cu masa moleculară nativă de 110 + 10 kD și punct izoelectric în diapazon de 2,9 - 3,1. Datele obținute prin studierea masei moleculare prin metoda de electroforeză în disc în PAAG cu SDS permite a face concluzii despre structura subunitară a moleculei sale, ea fiind alcătuită din două subunități cu masă moleculară de 82,0 + 4,2 kD și 36,0 + 1,2 kD unite între ele cu β -mercaptoetanol ușor reductibil (catena S-S).

Analiza imunofluorescentă a PNS a demonstrat că GE-a1 constituie un produs al astrocitelor și se expresează în ele în momentul diferențierii glii, GE-a2 constituie un metabolit a spongiloblaștilor și persistă în derivatele acestor linii celulare - astrocite și oligodendrogliocite.

Studiind extractele din țesut normal GE-a1 și GE-a2 se constată doar în extractele din encefal uman în diapazonul de concentrații de la 256 la 1024 ng/ml. Concentrația antigenelor în extracte practic nu se modifică cu vârsta. GE-a1 și GE-a2 nu manifestă proprietăți interspecifice și, prin urmare, posedă specificitate de specie.

Sistemele-test imunoenzimatică pentru decelarea GE-a1 și GE-a2 (la nivel de sensibilitate a acestei metode) nu permit a decela GE-a1 în lichidele biologice (ser sangvin, lichid amniotic, lichid cefalorahidian) ale oamenilor îndemni de diverse sexe și vârste, pe când GE-a2 a fost depistată în limitele sensibilității acestei metode în 12 di 1025 de probe de ser sangvin prelevat de la donatori îndemni (63). Penetrarea de GE-a1 și GE-a2 în sânge în concentrație depășind valorile liminale admisibile se constată în afecțiunile grave ale sistemului nervos de etiologie variată. Cel mai frecvent GE-a1 și GE-a2 se decelează în stările critice condiționate de schizofrenia febrilă (59,3% și 66,1%), în neurolepsie (64,9% și 59,6%), ictus (70% și 68%), neuroinfecții (76% și 73%), precum și în oligodendroglioame (60% și 66,6%). Concentrații mai înalte de GE-a1 și GE-a2 au fost înregistrate în serul sangvin al bolnavilor de encefalită (204,8 și 256 ng/ml) și în meningita purulentă (până la 102,4 și 128 ng/ml). Autorii recomandă analiza imunoenzimatică a GE-a1 și GE-a2 în calitate de test clinic de laborator auxiliar pentru estimarea gradului

de compromitere a barierei hematoencefalice în afecțiunile însoțite de tulburarea acesteia.

În epilogia analizei investigațiilor consacrate ENS vom remarca, că până odinioară aceste antigene erau cunoscute și utilizate de un cerc restrâns de specialiști. Caracterul ENS și valoarea lor patogenetică sunt studiate insuficient atât sub aspect fundamental, cât și aplicat.

Exploatarea ENS în calitate de markeri de diagnostic pentru unele afecțiuni însoțite de tulburări ale funcției BHE constituie doar una din laturile aplicării lor în practică. Rezultatele care denotă o corelație netă între concentrația antigenelor luate în studiu și gravitatea evoluției afecțiunilor permit a aplica metoda imunoenzimatică pentru determinarea lor în calitatea de teste de monitoring a evoluției proceselor patologice și a eficienței terapiei instituite. Confruntarea evoluției clinice a afecțiunii cu nivelul de ENS și anticorpi antiencefalici deschide perspective pentru punerea în evidență a participării proceselor autoimune în patogenia acestor stări. Până în prezent nu dispunem de criterii obiective de estimare a unei asemenea elaborări de anticorpi în diverse forme de HDPE, din care motiv determinarea conținutului de PNS și anticorpi față de ea deschide noi perspective pentru estimarea acestui aspect ca problemă-cheie în patogenia afecțiunilor studiate.

Se prezintă ca nedefinitivă lucrarea lui M. Mossowski et al. privind influența PNS asupra proceselor cognitive și mnezice la animale și om. Firește, studierea HDPE, a cărui sindrom clinic major îl constituie dismnezia, poate furniza date noi în acest sens.

4.2. Importanța proteinelor neurospecifice în patogenia heredodegenerescențelor progresive ale encefalului

Modificarea permeabilității BHE este condiționată de mecanisme, la baza cărora rezidă tulburările funcționale ale integrității contactelor interendoteliale, tulburarea funcțiilor de barieră ale membranelor endotelocitelor și celulelor gliale, precum și distrucția unor elemente celulare, care constituie BHE. Drept marker fidel al acestui proces servește apariția de PNS în serul sangvin, care în condiții normale este separată de sânge și lichidul cefalorahidian prin barierele histohematice.

Luând cont, că GP-a2, GFAP, GE-a1 și a2 constituie niște proteine citoplasmice ale celulelor gliale, care participă la constituirea BHE, avem tot dreptul să presupunem, că o analiză de înaltă sensibilitate a acestor PNS în serul sangvin poate fi exploatată pentru cuantificarea funcției dereglate a BHE. Totodată, PNS constituie o proteină neuronală,

iar nivelul crescut al ei în sânge poate mărturisi atât despre disfuncția BHE, cât și despre prezența unui proces degenerativ neuronal.

Cel mai sensibil indicator al procesului, conform datelor noastre, îl constituie GFAP. Noi am constatat o penetrare autentică a ei în serul sangvin în 93,9% din cazuri de BA, în 80% din cazuri de BP și în 41,2% din cazuri de CCH (fig. 6). GP-a2 era mai puțin specifică și se determina la 62,4% din bolnavii cu BA, 60% - cu BP și 12,5% din bolnavii cu CCH.

Rezultatele studierii nivelului antigenelor în cauză în lotul bolnavilor cu BA mărturisesc despre disfuncția BHE și creșterea concentrației de GFAP chiar la etapa inițială a afecțiunii (tab. 25). Valoarea statistică medie a acestui indicator constituie: $X = 12,89$ ng/ml când $S^2 = 71,11$, $S = 8,432$, $Cv = 65,43$, $Sx = 2,81$. Intervalele valorilor relevante se determinau în diapazonul 6,41 - 19,37 ng/ml. De remarcat, că sporirea concentrației antigenului se constată în acest stadiu al afecțiunii la 63,6% din bolnavi. Nivelul de GFAP în serul sangvin al donatorilor constituia 4 ng/ml, iar valorile depășind 8 ng/ml denotau prezența unui proces patologic.

Pe măsura progresării afecțiunii concentrația GFAP creștea și la etapa finală a afecțiunii valoarea medie statistică a acestui indicator constituia: $X = 105,41$ ng/ml când $S^2 = 993,88$, $S = 31,52$, $Cv = 29,91$, $Sx = 7,64$. La 58,3% din bolnavi la etapa finală a afecțiunii s-a constatat creșterea concentrației GFAP până la valoarea liminală de sensibilitate a metodei - 128 ng/ml.

Nivelul de GP-a2 în serul sangvin al donatorilor echivala cu 7 ng/ml. Decelarea GP-a2 în concentrație depășind indicatorul donatorilor ne sugera o breșă în BHE și un tranzit activ al proteinelor în sânge. Rezultatele urmăririi imunoenzimatice a acestei PNS în serurile bolnavilor cu BA în funcție de etapa afecțiunii sunt prezentate în tab. 25. Mai frecvent breșa în BHE în sens encefal-sânge, determinat după debitul în sânge al GP-a2, s-a constatat la etapa medie de evoluție a afecțiunii. Concentrații mai înalte de GP-a2 s-au determinat la etapa finală a afecțiunii: $X = 43,01$ ng/ml, când $S^2 = 14,22$, $Cv = 33,06$, $Sx = 3,45$. Intervalele valorilor relevante se aflau în diapazon de 35,7 - 50,32 ng/ml. Totodată, la etapa inițială a afecțiunii creșterea nivelului antigenului s-a diagnosticat în 45,4% din cazuri, iar intervalele valorilor relevante medii între grupuri constituiau 8,37 - 18,43 ng/ml. Pentru a valida rezultatele obținute noi am efectuat cercetarea concentrației de GP-a2 în serul sangvin la pacienții cu afecțiuni, ale căror semiotică nu avea un caracter neurologic vădit (peritonită, colită, gastrită, pneumonie). La toți bolnavii din acest lot concentrația PNS nu depășea nivelul înregistrat la donatori. Aceste rezultate confirmă o dată în plus disfuncția BHE în patologia luată în studiu.

Avansată	\bar{X}	0.01	0.02	21.30	60.00	19.90	-	-	0.98	0.69	-
	S^2	0.001	0.003	54.52	938.67	92.04	-	-	3.04	0.89	-
	S	0.03	0.05	7.38	30.64	9.59	-	-	1.74	0.95	-
	C_v	290.08	324.63	34.66	51.06	48.21	-	-	178.88	137.67	-
	$S_{\bar{X}}$	0.007	0.01	1.85	7.66	2.48	-	-	0.44	0.24	-
	$\bar{X} \pm t * S_{\bar{X}}$	0.024	0.04	25.23	76.33	25.21	-	-	1.90	1.19	-
Finală	$\bar{X} - t * S_{\bar{X}}$	0.005	0.01	17.36	43.67	14.58	-	-	0.04	0.18	-
	\bar{X}	0.07	0.07	43.01	105.41	25.00	-	-	-	0.19	-
	S^2	0.01	0.01	202.20	993.88	60.40	-	-	-	0.16	-
	S	0.07	0.08	14.22	31.52	7.77	-	-	-	0.40	-
	C_v	104.77	103.68	33.06	29.91	31.09	-	-	-	214.99	-
	$S_{\bar{X}}$	0.02	0.02	3.45	7.64	2.34	-	-	-	0.1	-
	$\bar{X} \pm t * S_{\bar{X}}$	0.11	0.12	50.32	121.62	30.22	-	-	-	0.4	-
	$\bar{X} - t * S_{\bar{X}}$	0.03	0.03	35.70	89.20	19.78	-	-	-	0.02	-

Legendă: \bar{X} – media; S^2 – dispersia; S – abatere pătratică medie; $S_{\bar{X}}$ – eroarea medie; C_v – coeficient de variație; $\bar{X} \pm t * S_{\bar{X}}$ – intervalul valorilor relevante.

La bolnavii cu BP s-a constatat tendința spre o valoare inferioară a conținutului de PNS în serul sangvin față de bolnavii cu BA, deși și în aceste cazuri s-a constatat o corelație între nivelul de antigene și etapa afecțiunii (tab. 26). La etapele de debut ale afecțiunii s-a constatat creșterea statistic autentică a concentrației de GP-a2 și GFAP față de valorile lotului martor. Nivelul mediu statistic dintre grupuri al ENS constituia: $X = 15,8$ ng/ml, când $S^2 = 100,08$, $S = 10,0$, $Cv = 63,31$, $Sx = 4,47$ și se caracteriza prin tendință vădită spre autenticitate.

Analiza rezultatelor investigațiilor denotă că valorile maxime de PNS - GFAP și GP-a2 se constata la etapa finală a afecțiunii (respectiv 32-64 și 28 ng/ml). Diferențele dintre nivelul de ENS la bolnavii cu BP și în lotul martor au fost autentice, iar deosebirile acestor indici între etapele de evoluție ale afecțiunii au rămas neautentice. Concentrațiile inferioare de PNS în serul sangvin la bolnavii cu BP față de bolnavii cu BA se poate explica prin faptul că leziunile encefalului în BP poartă un caracter local.

Faptul este confirmat și de către modificările morfologice în encefal, depistate prin metoda de tomografie computerizată. Ele exprimă diferența între jaloanele mecanismelor patogenetice ale acestor unități nozologice.

În lotul bolnavilor cu CCH s-a constatat tendința de sporire insignifiantă a nivelului de GFAP și a GP-a2 în serul sangvin la etapa inițială a afecțiunii (tab. 27). Rezultatele analizei imunoenzimatică a ENS au confirmat creșterea autentică a concentrației acestei antigene, ceea ce mărturisește despre o disfuncție a BHE. Valorile medii statistice dintre loturi ale acestui indice constituiau: $X = 18,0$ ng/ml când $S^2 = 153,78$, $S = 12,4$, $Cv = 68,89$, $Sx = 3,92$; intervalul valorilor relevante de 9,13 - 26,87 ng/ml.

Tabelul 26: Concentrația ENS și AAC-ENS în serul sanguin la bolnavi cu BP în funcție de etapa de evoluție a afecțiunii (ng/ml)

Etapele de evoluție	Indice	α_1 -GE	α_2 -GE	α_2 -GP	GFAP	ENS	AAC α_1 -GE	AAC α_2 -GE	AAC α_2 -GP	AAC GFAP	AAC ENS
Inițială și medie	\bar{X}	-	-	19.00	13.00	15.80	-	-	0.33	0.82	-
	S^2	-	-	49.20	15.60	100.08	-	-	0.27	2.44	-
	S	-	-	7.01	3.95	10.00	-	-	0.52	1.56	-
	C_v	-	-	36.92	30.38	63.31	-	-	154.92	191.34	-
	$S\bar{X}$	-	-	2.86	1.61	4.47	-	-	0.21	0.64	-
	$\bar{X} \pm t * S\bar{X}$	-	-	26.36	17.14	28.22	-	-	0.21	2.46	-
Avansată și finală	$\bar{X} - t * S\bar{X}$	-	-	11.64	8.85	3.38	-	-	0.87	0.82	-
	\bar{X}	-	-	28.00	30.00	17.33	-	-	0.38	0.37	-
	S^2	-	-	-	251.43	157.87	-	-	0.55	0.55	-
	S	-	-	-	15.86	12.56	-	-	0.74	0.74	-
	C_v	-	-	-	52.85	72.49	-	-	198.41	198.41	-
	$S\bar{X}$	-	-	-	5.61	5.13	-	-	0.26	0.26	-
$\bar{X} \pm t * S\bar{X}$	-	-	28.00	43.26	30.52	-	-	1.00	1.00	-	
$\bar{X} - t * S\bar{X}$	-	-	28.00	16.74	4.14	-	-	0.25	0.25	-	

Legendă: \bar{X} – media; S^2 – dispersia; S – abatere pătratică medie; $S\bar{X}$ – eroarea medie; C_v – coeficient de variație; $\bar{X} \pm t * S\bar{X}$ – intervalul valorilor relevante.

Tabelul 27: Concentrația ENS și AAC-ENS în serul sanguin la bolnavi cu CCH în funcție de etapa de evoluție a afecțiunii (ng/ml)

Etapile de evoluție	Indice	α_1 -GE	α_2 -GE	α_2 -GP	GFAP	ENS	AAC α_1 -GE	AAC α_2 -GE	AAC α_2 -GP	AAC GFAP	AAC ENS
		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	2										
	\bar{X}	0.0	0.0	8.75	8.33	18.0	8.33	8.33	1.25	1.42	1.25
	S ²	0.0	0.0	10.02	24.61	153.78	378.79	378.78	2.37	5.9	1.29
	S	0.0	0.0	3.16	4.96	12.4	19.46	19.46	1.54	2.43	1.13
	C _v	0.0	0.0	36.18	59.52	68.89	233.55	233.55	136.82	171.48	90.92
	$S\bar{X}$	0.0	0.0	0.91	1.43	3.92	5.62	5.62	0.44	0.7	0.36
	$\bar{X} - t * S\bar{X}$	0.0	0.0	6.74	5.18	9.13	4.03	4.03	0.15	0.13	0.44
	$\bar{X} + t * S\bar{X}$	0.0	0.0	10.76	11.48	26.87	20.7	20.7	2.1	2.96	2.06
	\bar{X}	0.0	0.0	17.23	14.15	39.50	7.69	7.69	0.15	0.31	0.89
	S ²	0.0	0.0	37.69	12.31	111.17	352.56	352.56	0.14	0.56	2.11
	S	0.0	0.0	6.14	3.51	33.77	18.77	18.77	0.37	0.75	1.45
	C _v	0.0	0.0	35.63	24.79	85.22	244.09	244.09	244.09	244.09	163.46
Medie	$S\bar{X}$	0.0	0.0	1.7	0.97	10.64	5.21	5.21	0.1	0.21	0.48
	$\bar{X} - t * S\bar{X}$	0.0	0.0	13.52	12.03	15.41	3.66	3.66	-0.07	-0.15	-0.22
	$\bar{X} + t * S\bar{X}$	0.0	0.0	20.94	16.27	63.59	19.04	19.04	0.38	0.76	2.01

Continuare tab. 27

Avansată	\bar{X}	0.0	0.0	23.8	27.47	48.45	0.0	0.0	0.46	0.47	1.25	
	S^2	0.0	0.0	54.6	52.27	819.47	0.0	0.0	1.24	1.27	17.82	
	S	0.0	0.0	7.38	7.23	28.62	0.0	0.0	1.12	1.13	4.22	
	C_v	0.0	0.0	31.05	26.32	59.08	0.0	0.0	242.61	241.17	331.66	
	\bar{Sx}	0.0	0.0	1.91	1.87	8.63	0.0	0.0	0.29	0.29	1.27	
	$\bar{X} - t * \bar{Sx}$	0.0	0.0	19.71	23.46	29.22	0.0	0.0	-0.16	-0.16	-1.56	
	$\bar{X} + t * \bar{Sx}$	0.0	0.0	27.89	31.47	67.79	0.0	0.0	1.08	1.09	4.11	

Legendă: \bar{X} – media; S^2 – dispersia; S – abatere pătratică medie; \bar{Sx} – eroarea medie; C_v – coeficient de variație; $\bar{X} \pm t * \bar{Sx}$ – intervalul valorilor relevante.

În procesul evoluției afecțiunii s-a constatat sporirea concentrației PNS luate în studiu cu prezența unor deosebiri autentice față de lotul martor. Cel mai ridicat nivel de antigene în sânge s-a determinat la etapa de evoluție manifestă a afecțiunii. Valoarea medie statistică dintre loturi a GP-a2 constituia 23,8 ng/ml (intervalele valorilor relevante -19,71 - 27,89 ng/ml), iar a GFAP - 27,47 ng/ml (intervalele valorilor relevante - 23,46 - 31,47 ng/ml). S-a constatat o creștere liniară a concentrației ENS cu bufeu în stadiul de evoluție pronunțată a afecțiunii ($X = 48,45$ ng/ml când $S^2 = 819,47$, $S = 28,62$, $Cv = 59,08$, $Sx = 8,63$). Intervalele valorilor relevante s-au plasat în diapazonul de 29,22 - 67,69 ng/ml.

Așadar, putem afirma, că în cadrul HDPE, BHE este antrenată în diferită măsură în procesul patologic, iar determinarea cantitativă a nivelului de antigene luate în studiu permite a institui un control obiectiv asupra stării ei funcționale.

Compromiterea BHE duce la ieșirea în sânge a PNS dotate cu o antigenitate crescută. Drept răspuns la eveniment sistemul imun al organismului, care nu are toleranță față de ele, declanșează elaborarea de anticorpi. La rândul lor, AAC pot pătrunde în encefal prin breșa din BHE. Blocarea funcției proteinelor specifice poate perturba metabolismul normal al celulelor-țintă și contribui prin aceasta la activizarea unei serii de procese, care cauzează leziunea primară a BHE, formând un arc reflex "feed-back". Aceste date confirmă ipoteza despre rolul principal al AAC în geneza afecțiunilor în cauză și despre importanța procesului autoimun în evoluția lor (Darley F.L. et al.; Leonardi A. et al.; Satoh J. et al.).

Pentru prima dată cu scopul de a preciza particularitățile evolutive ale reacțiilor autoimune la bolnavii cu HDPE și a orientării lor față de anumite elemente celulare ale țesutului nervos a fost studiată dinamica formării anticorpilor anti-PNS menționate.

După cum denotă investigațiile, procesul de degenerescență declanșează reacții neuroautoimune, frecvența și gradul de manifestare ale cărora se află în funcție de forma clinică a HDPE, etapa de tratament și tipul de PNS, folosite pentru testare.

Rezultatele investigațiilor AAC anti-PNS în serul sangvin al bolnavilor cu BA (vezi tab. 25) mărturisesc despre existența unei corelații între elaborarea anticorpilor și etapa afecțiunii. De exemplu, la etapa inițială s-au constatat titruri înalte de AAC față de toate PNS luate în studiu. Cele mai înalte concentrații s-au constatat pentru AAC anti-GE-a1 ($X = 11,11$ ng/ml când $S^2 = 1111,11$, $S = 33,33$, $Cv = 300,0$, $Sx = 1,11$) și anti-GE-a2 ($X = 5,56$ ng/ml când $S^2 = 277,78$, $S = 16,67$, $Cv = 300,0$, $Sx = 5,56$). Concentrații înalte s-au constatat de asemenea și pentru AAC anti GP-

a2 și GFAP; diferențele dintre valorile lor și cele din lotul martor au fost statistic autentice.

Pe parcursul evoluției afecțiunii s-a constatat scăderea concentrației de AAC. Analiza comparată a spectrului cantitativ de AAC la debutul afecțiunii și la etapa de evoluție moderată a ei a permis să se detecteze deosebiri statistic autentice pentru toate AAC și PNS studiate. De remarcat, că la stadiul de evoluție manifestă a afecțiunii în serul sangvin al bolnavilor nu s-au constatat AAC anti-GE-a1 și a2, iar la etapa finală - și anti-GP-a2. S-a constatat o relație "feed-back" (fig. 7, 8) între nivelul de AAC și de PNS și etapa inițială a afecțiunii: nivelului înalt de PNS îi corespundeau concentrații scăzute de AAC sau absența lor.

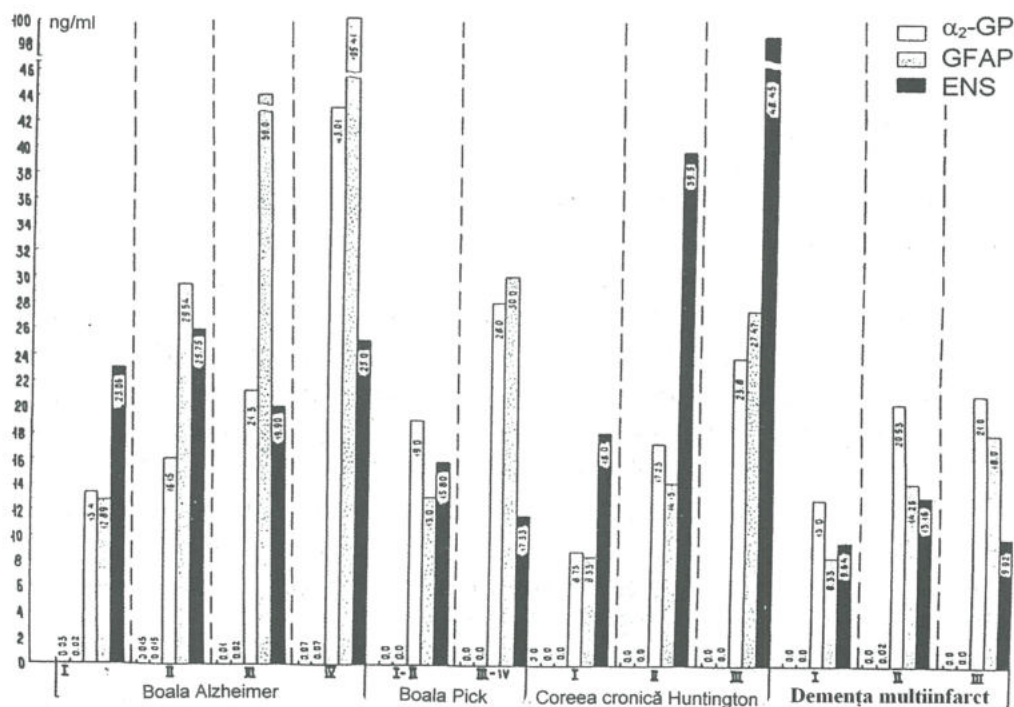


Fig. 7. Caracteristica comparată a concentrației proteinelor neurospecifice în serul sangvin la bolnavii cu HDPE și DMI. (I, II, III, IV – etapele de evoluție a afecțiunii)

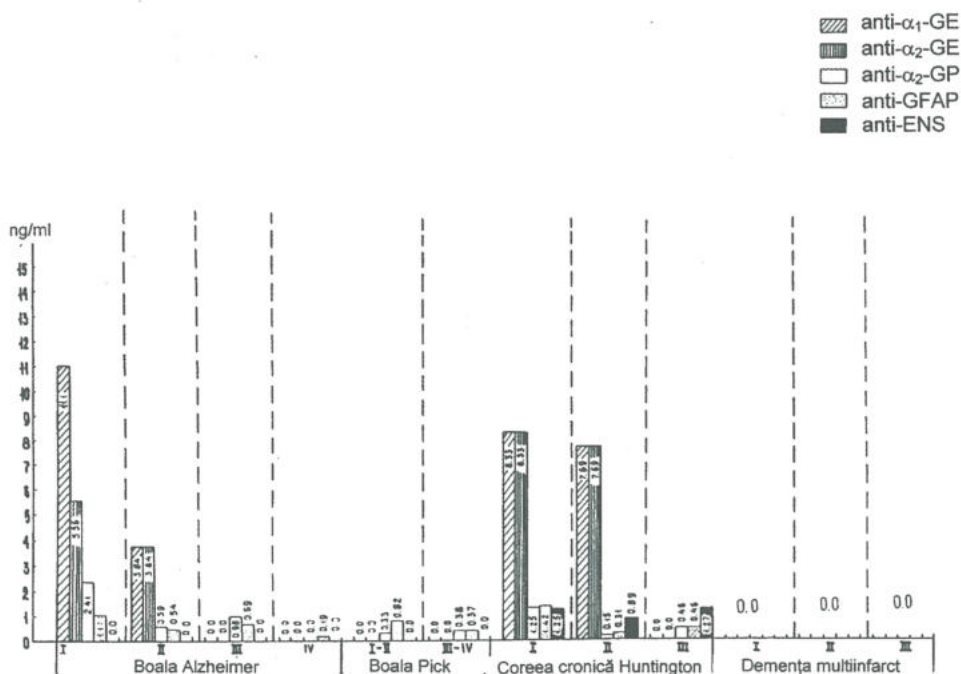


Fig. 8. Caracteristica comparată a concentrației anticorpilor anti-PNS în serul sangvin la bolnavii cu HDPE și DMI. (I, II, III, IV – etapele de evoluție a afecțiunii)

Acest fenomen poate fi explicat prin prezența efectului de inhibiție relativă a elaborării de anticorpi anti-PNS, ceea ce confirmă punctul de vedere că în cadrul acestei afecțiuni există tulburări de imunitate celulară și umorală.

În scopul unui studiu mai detaliat al evoluției BA noi am efectuat o tatonare logico-matematică a celor mai relevante semne de diagnostic diferențial prin urmărirea valorilor de PNS și AAC în funcție de etapa afecțiunii prin metoda x^2 (tab. 28). S-a constatat, că cele mai gnomonice semne ale etapei inițiale, care o disting de etapa evoluției moderate, le constituie cuantificările imunoenzimatiche ale concentrației GFAP. Limita diagnostică optimă echivalează cu 8 ng/ml (inf. 9,346, prob. 0,0048). De asemenea, au fost înalt informative și semnalmentele prezenței de AAC anti-GP- a2 și anti-GFAP.

Pentru specificarea stadiului de evoluție moderată și a celui de evoluție avansată se realizează prin urmărirea GFAP și GP-a2. Acești indicatori sunt de înaltă valoare informativă pentru diferențierea stadiilor ulterioare (stadiului de evoluție avansată de stadiul final).

Tabelul 28: Elecția logico-matematică a celor mai relevanți indicatori de diagnostic diferențial pentru categorizarea bolnavilor cu BA în funcție de gravitatea afecțiunii constatată prin screening al ENS și AAC-ENS (metoda χ^2)

Indici	BA, stadiul I – II			BA, stadiul II – III			BA, stadiul III – IV		
	limita diagnostică optimă	inf.	prob.	limita diagnostică optimă	inf.	prob.	limita diagnostică optimă	inf.	prob.
α_1 -GE	0.0	0.953	0.3039	0.1	1.275	0.4483	0.0	9.409	0.0026**
α_2 -GE	0.0	0.953	0.3039	0.0	0.179	0.4269	0.0	9.409	0.0026**
α_2 -GP	7.0	5.018	0.0545	14.0	5.088	0.0258*	31.20	11.647	0.0006***
GFAP	8.0	9.346	0.0048***	32.0	9.151	0.003**	64.0	9.409	0.0026**
ENS	8.0	1.017	0.2687	16.0	2.163	0.1153	7.5	2.487	0.1750
AAC	5.0	1.513	0.4091	0.0	1.275	0.4483	0.0	omogen	1.0000
α_1 -GE	0.0	0.075	0.5065	0.0	1.275	0.4483	0.0	–	1.0000
AAC	1.9	11.289	0.0015**	2.0	3.770	0.0766	0.0	4.571	0.0506
α_2 -GP	0.0	4.701	0.0365*	1.0	0.240	0.2911	1.0	5.926	0.0217*
AAC	0.0	omogen	1.0000	0.0	omogen	1.0000	0.0	omogen	1.0000

Notă: asteriscul marchează indicatorii cei mai relevanți.

Probabil, că cel mai informativ indicator care caracterizează evoluția și progresiunea BA îl constituie concentrația proteinelor citoplasmatică - GFAP și GP-a2 în celulele gliale. Totodată, acest indicator se prezintă ca cel mai precis în categorizarea bolnavilor după gradul de gravitate a afecțiunii.

Prin studiul corelației dintre concentrația PNS și AAC în serul sangvin al bolnavilor cu BA și gradul de tulburare al funcțiilor mnezico-intelectuale s-au relevat rezultate diverse. Cea mai pregnantă relație "feed-back" s-a constatat între concentrația de GFAP și scorul testării pe scara de estimare a stării neuropsihologice a bolnavilor cu afecțiuni degenerative (0,81, $p < 0,001$), pe scara scorului minim al stării psihice (0,80, $p < 0,001$), pe scara estimării comportamentului cotidian al bolnavilor (90,78, $p < 0,001$). Noi explicăm aceasta prin faptul, că, de regulă, unui tablou clinic grav îi corespundea și concentrații mai înalte de GFAP (fig. 9). Astfel de corelații au fost stabilite între GP-a2 în serul sangvin al bolnavilor și performanțelor neuropsihometrice. Analiza gradului de manifestare a unor sindroame de perturbare a funcțiilor psihice superioare și concentrațiile de PMS și AAC față de ele denotă o relație intimă între nivelul de GFAP, GP-a2 cu astfel de funcții cum sunt memoria operativă acustică și vizuală, praxia constructivă, gnozia vizuală.

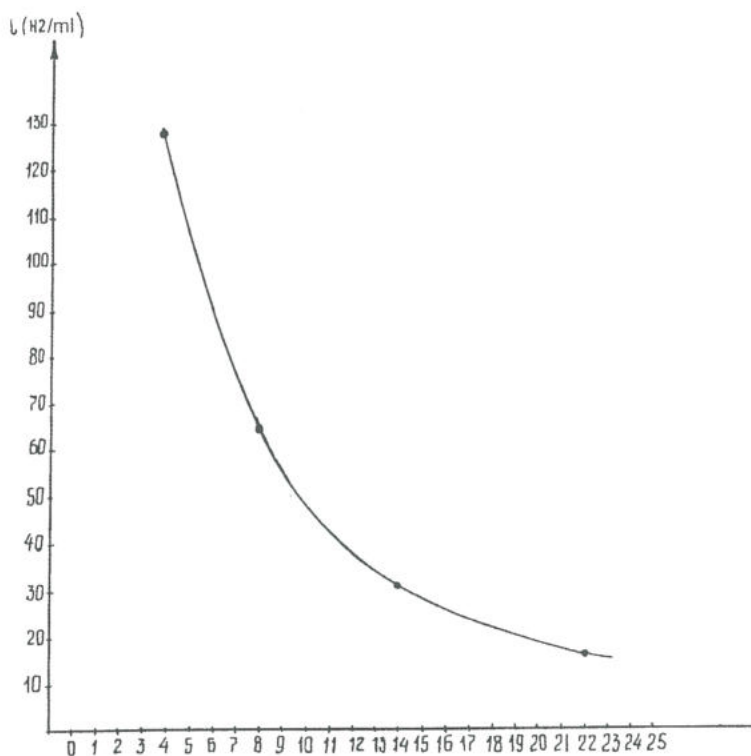


Fig. 9. Raportul dintre concentrația de GFAP în serul sangvin la bolnavii de BA și gradul de perturbare a funcțiilor mnezico-intelectuale conform datelor psihometrice pe scara minimală.

Cercetările nivelului de AAC și PNS în serul sangvin al bolnavilor cu BP (vezi tab. 26) au permis să se pună în evidență creșterea concentrației AAC anti- GP-a2 și anti-GFAP la toate etapele afecțiunii.

S-a constatat absența de AAC anti-GE-a1 și a2. În acest lot de bolnavi nu s-au constatat mari deosebiri între nivelul de PNS și concentrația de AAC. Aceste rezultate, după părerea noastră, confirmă, o dată în plus, prezența unui proces generativ mai pronunțat la bolnavii cu BP decât la pacienții cu BA.

Noi am constatat de asemenea, că, pentru determinarea etapei afecțiunii, cele mai sugestive semne le furnizează urmărirea antigenelor GFAP și GP-a2 (prob. 0,028 și 0,015 respectiv). Valorile celorlalte ale PNS și AAC sunt mai puțin informative.

Analiza dependenței concentrației GFAP, GP-a2 de estimarea tulburărilor mnezico-intelectuale la bolnavii cu BP, efectuată în baza rezultatelor neuropsihometrice, a pus în evidență o relație netă "feed-back".

Dinamica AAC anti-PNS în serul sangvin al bolnavilor cu CCH coincide cu datele analizei imunoenzimatică în lotul bolnavilor cu BA (vezi tab. 27). La etapa inițială a afecțiunii s-a constatat o creștere statistic autentică a concentrației tuturor AAC anti-PNS determinate. Cele mai înalte concentrații sunt caracteristice pentru AAC anti-GE-a1 și a2, media statistică între loturi:

Tabelul 29: Elecția logico-matematică a celor mai relevanți indicatori de diagnostic diferențial pentru categorizarea bolnavilor cu CCH în funcție de gravitatea afecțiunii constatată prin skreening al ENS și AAC-ENS (metoda χ^2)

Indici	CCH, limita diagnostică optimă	stadiul inf.	I-II prob.	CCH, limita diagnostică optimă	stadiul inf.	I-II prob.
α 1-GE	0,0	omogen	1,0000	0,0	omogen	1,0000
α 2-GE	0,0	„-“	1,0000	0,0	„-“	1,0000
α 2-GP	1,0	15,234	0,0001***	14,0	7,036	0,0097**
GFAP	4,0	6,771	0,0149*	16,0	15,702	0,0001***
ENS	32	3529	0,1053	8,0	2,432	0,2143
AAC α 1-GE	0,0	0,008	0,4070	0,0	2,485	0,2063
AAC α 2-GE	0,0	0,008	0,4070	0,0	2,485	0,2063
AAC α 2-GP	1,0	6,771	0,0149	1,0	1,867	0,2778
AAC	2,0	2,355	0,2200	2,0	0,899	0,5357
AAC ENS	0,0	2,554	0,1091	0,0	1,818	0,1907

Notă: asteriscul marchează indicatorii cei mai relevanți

$X = 8,33$ ng/ml ($S^2 = 378,78$, $S = 19,46$, $Cv = 233,55$, $Sx = 5,62$; intervalul valorilor relevante fiind de $4,03 - 20,7$ ng/ml). În dinamica afecțiunii s-a constatat reducerea titrurilor AAC pe fondul creșterii nivelului de PNS. În CCH, ca și în BA, s-a observat un efect de inhibiție relativă a elaborării de anticorpi anti-PNS, în funcție de etapa afecțiunii.

Rezultatele tatonării logico-matematice a indicatorilor optimi de diagnostic diferențial în categorizarea bolnavilor cu CCH după gradul de gravitate a afecțiunii, conform urmării PNS și AAC, prin metoda X2 sunt reflectate în tab. 29. Este evident, că cel mai bun indicator diagnostic pentru categorizarea etapei inițiale și etapei de evoluție medie a afecțiunii îl constituie monitorizarea concentrației de GP-a2 și GFAP. O valoare mai puțin relevantă o are determinarea nivelului AAC anti-GP-a2.

Etapa moderată se specifică, spre deosebire de etapa accentuată, de asemenea prin analiza aceluiași antigene, însă în această etapă gradul de informativitate și probabilitate este mai înalt pentru GFAP decât pentru GP-a2.

Studierea corelațiilor dintre nivelul de PNS și valorile AAC față de ea și gradul de manifestare a tulburărilor mnezico-intelectuale au pus în evidență o corelație vădită "feed-back" între concentrația de GFAP, GP-a2, AAC anti-GP-a2 și scorul pe scara psihometrică minimală. Corelații mai puțin sugestive s-au constatat între nivelul de ENS și indicii scării de estimare neuropsihometrică a bolnavilor cu procese degenerative.

Pentru determinarea rolului analizei imunoenzimatice PNS și AAC în stabilirea diagnosticului diferențial de HDPE și de DMI noi am efectuat tatonarea logico-matematică a celor mai relevanți indicatori pentru aceste stări patologice (tab. 30).

În diagnosticul diferențiat al BA și DMI aceste semne s-au dovedit a fi urmărirea antigenelor GFAP și ENS (inf. 41,477 și 28,16, prob. 0,0000 și 0,0000 respectiv). Sub acest aspect sunt utile de asemenea valorile celorlalte PNS. În seria de AAC drept indicatori diagnostic fideli pot servi valorile anticorpilor anti-GFAP și anti-GP-a2. Rezultatele cercetării PNS și AAC în serul bolnavilor cu BP și DMI sunt similare cu datele analizei imunoenzimatice în lotul bolnavilor cu BA (vezi tab. 28). Analiza diagnosticului diferențiat al CCH și DMI mărturisește despre rolul primordial al monitorizării antigenului ENS, precum și a AAC anti-GP-a2, anti-GFAP și anti-ENS. Rezultatele obținute confirmă particularitățile distincte între mecanismele patogenetice ale HDPE și DMI, precum și înalta valoare informativă a urmării PNS și AAC față de ele în procesul diagnosticului diferențiat al acestor afecțiuni.

Tabelul 30: Elecția logico-matematică a celor mai relevanți indicatori de diagnostic diferențial al HDPE constatată prin screening al ENS și AAC-ENS (metoda χ^2)

Indici	Li-mita diagnosto-tică opti-mă	BA-DMI inf.	Prob.	Limita di- agnosto-tică opti-mă	BP-DMI inf.	Prob.	Limita di- agnosto-tică opti-mă	CCH-DMI inf.	Prob.
α 1-GE	0,0	12,383	0,0001***	0,0	omogen	1,0000	0,0	omogen	1,0000
α 2-GE	0,0	7,305	0,0047**	0,0	0,834	0,5060	0,0	2,348	0,2144
α 2-GP	7,0	9,249	0,0029**	14,0	5,954	0,0134*	28,0	1,158	0,04667
GFAP	16	41,477	0,0000***	8,0	5,711	0,0146	14,0	4,540	0,02*
ENS	15	28,160	0,0000***	15,0	16,306	0,0000*	15,0	26,468	0,0000***
AAC α 1-GE	0,0	1,326	0,3654	0,0	omogen	1,0000	0,0	3,697	0,0752
AAC α 2-GE	0,0	1,326	0,3654	0,0	- _n -	1,0000	0,0	3,697	0,0752
AAC α 2-GP	0,0	11,693	0,0002***	0,0	10,889	0,0047**	0,0	10,096	0,001**
AAC	0,0	16,720	0,0000***	0,0	10,889	0,0047**	0,0	10,096	0,001**
AAC ENS	0,0	omogen	1,0000	0,0	omogen	1,0000	0,0	11,864	0,0004***

Notă: asteriscul marchează indicatorii cei mai relevanți

Așadar, cercetările au demonstrat, că pentru HDPE, chiar la etapa inițială, este caracteristică sporirea în sânge a PNS, care marchează diverse structuri celulare ale encefalului. Reacțiile autoimune, care se desfășoară pe acest fond, sunt diferite ca intensitate, frecvență a fenomenelor, caracter specific al modificărilor în dinamica diferitelor forme de HDPE și, într-un fel sau altul, reflectă lezarea predilectă sau asociată a elementelor nervoase concrete - gliale și/sau neuronale. Pe fondul disfuncției BHE instalarea AAC anti-PNS mărturisește nu numai că în sânge au pătruns autoantigene, ci și că nu este exclusă o afectare a unor celule ale sistemului nervos ca subiecte ale reacțiilor autoimune. Toate acestea intensifică, probabil, procesele de inflamație, glioză și degenerare a celulelor nervoase.

ultimii ani a servit drept imbold pentru dezvoltarea metodelor de interceptare și separare a potențialelor bioelectrice de la fondul psofogen parazit: amplitudinea PE studiate echivalează cu circa 0,2-0,3 microvolți, pe când amplitudinea ritmului alfa a electroencefalogrammei (EEG) constituie 40-50 microvolți, iar fondul de zgomot la înregistrarea electrocardiogrammei (ECG) - 2-3 microvolți. Prin urmare, amplitudinea PE este considerabil inferioară fondului psofogen în înregistrarea EEG. Surprinderea unui semnal într-atât de mic (submicrovoltat) se realizează prin metoda superpoziției și sumării multiple (pentru a obține valoarea medie) a răspunsului cu ajutorul ordinatului. În acest cadru se ține cont de faptul, că după aplicarea stimulului cu frecvență strict determinată și formă constantă apar PE, amplitudinea cărora crește treptat pe măsura sumării cumulative multiple.

PEALM submicrovoltat în normă se înregistrează de pe vertex sub aspectul a 7 componente precoce în primele 1-10 msec. după aplicarea stimulului acustic. Primul component al PEALM este generat de nervul acustic, pe când componentele ulterioare sunt expresia activării treptate a neuronilor acustici ce conduc informația acustică la cortex. Drept sursă a activării PE pot servi fie potențialele postsinaptice, fie potențialele efectorii. Potențialele postsinaptice și potențialele efectorii diferă ca origine intracelulară, constantă de timp, câmp electric și distribuție areală. Gradul de implicare a lor în formarea PELM rămâne obscur în multe aspecte, însă rolul predominant revine, totuși, potențialelor postsinaptice. Undele PELM prezintă caractere variate. Principalele ei componente sunt perioada de latență, amplitudinea undelor și configurația de ansamblu.

Perioada de latență a undelor PE denotă viteza de atingere a nivelului liminar al activării sinaptice, cu alte cuvinte, pe măsura creșterii duratei de acumulare a frontului stimulator, pragul sinaptic se stinge mai lent și perioada latentă de generare a PELM crește.

Prolongarea perioadelor de latență sugerează supoziția că reducerea vitezei de atingere a valorilor sinaptice liminare este în funcție de frecvența și intensitatea stimulilor, iar reducerea amplitudinii permite de a face concluzia că activarea postsinaptică se obține la o populație mai mică de neuroni. Se crede, că perioadele de latență și amplitudinile undelor PELM traduc diverse procese fiziologice, care pot să se modifice independent unul de altul sau paralel.

Probabil, că undele PEALM manifestă proprietăți destul de variate, fiecare din ele fiind expresia activității diferitor generatoare. În vederea soluționării raționale a sarcinilor aplicate este necesar de a aborda problema integral și complex, ținându-se cont de datele anatomice, neu-

rofiologice, dar, mai ales, de generozitatea informativă a PE, cu alte cuvinte, de modificările tuturor componentelor și parametrilor lor.

Studierea bolnavilor cu BA a pus în evidență modificări pronunțate în parametrii temporari ai componentelor PEALM (tab. 31). S-a constatat prelungirea perioadelor pentru toate componentele PEALM (I-VII), ea fiind mai pronunțată pentru răspunsurile tardive. Perioada de latență a palierului V atinge următoarele valori: $X = 6,65$ msec. ($S^2 = 0,05$, $S = 0,23$, $Cv = 3,54$, $Sx = 0,04$) și $X = 6,73$ msec. ($S^2 = 0,05$, $S = 0,23$, $Cv = 3,53$, $Sx = 0,03$) la stimulul acustic de dreapta și de stânga respectiv. Datele normale ale acestei componente în lotul martor constituiau: $X = 6,17$ msec. ($S^2 = 0,01$, $S = 0,09$, $Cv = 1,51$, $Sx = 0,02$) și $X = 6,18$ msec. ($S^2 = 0,005$, $S = 0,08$, $Cv = 1,22$, $Sx = 0,01$). Prolungarea răspunsurilor mai tardive a fost confirmată net prin sporirea perioadei de latență a componenteii VII, care atinge la stimulare valorile din dreapta $X = 9,08$ msec. ($S^2 = 0,04$, $S = 0,21$, $Cv = 2,4$, $Sx = 0,03$) și din stânga $X = 9,12$ msec. ($S^2 = 0,03$, $S = 0,18$, $Cv = 2,02$, $Sx = 0,03$). Analiza statistică a indicatorilor PEALM mărturisește despre o antrenare mai moderată în proces a compartimentelor proximale ale analizorului auditiv, fapt confirmat prin valorile medii statistice ale componentelor I-III.

O revistă de ansamblu mai autentică privind componentele PR în BA s-a obținut în consecința tatonării logico-matematice prin metoda X2 celor mai buni indicatori de diagnostic diferențiat în raport cu aceeași indicatori obținuți în lotul martor (tab. 32). S-a remarcat, că cea mai înaltă valoare diagnostică este determinată de starea perioadelor latente ale componentelor V-VII. Valoarea limitei diagnostice optime a acestor indicatori este cea mai informativă - 54,000 cu probabilitate 0,0000.

În BA s-a constatat o sporire statistic autentică a intervalelor de timp dintre vârfurile I-V, I-VII, II-VII, VI-VII (inf. 54,000, prob. 0,0000). Totodată noi nu am constatat o modificare autentică a intervârfului I-III, ceea ce s-ar putea explica prin neantrenarea în proces a căilor neuronale periferice ale sistemului auditiv (nervul acustic - puntea Varolio). Faptul este confirmat și de datele medii statistice ale acestor indicatori (vezi tab. 31). Prin urmare, creșterea intervârfului I-V, I-VII, V-VII ține în fond de dezechilibrarea intervalelor de timp ale componentelor mai tardive, care sunt de natură lemnisco-coliculo-geniculară.

Datele prezentate în tab. 31 și 40 se află în corelație cu înregistrările efectuate la bolnavii cu această patologie (fig. 10). Curbele PEALM pentru valorile latențelor amplitudinilor și formelor componentelor prezintă niște anomalii. Este dereglată configurația de ansamblu a curbei

PELM, mai ales aspectul răspunsurilor tardive. Amplitudinea vârfului V pierde din anvergură, se aplatizează și, frecvent, prezintă un palier cu doua sau trei ondulații. Este modificată considerabil și configurația celorlalte componente ale curbei.

Confruntarea valorilor medii statistice ale palierului V (tab. 33) a pus în evidență reducerea amplitudinii: $X = 411,44$ mVmV ($S^2 = 719,96$, $S = 26,83$, $C_v = 6,52$, $S_x = 4,47$) și $X = 412,44$ mVmV ($S^2 = 696,56$, $S = 26,39$, $C_v = 6,40$, $S_x = 4,40$) - în raport cu datele obținute în lotul martor ale stimulului acustic de dreapta și de stânga respectiv: $X = 562,89$ mVmV ($S^2 = 276,34$, $S = 16,62$, $C_v = 2,95$, $S_x = 3,91$) și $X = 558,28$ mVmV ($S^2 = 274,80$, $S = 16,58$, $C_v = 2,97$, $S_x = 3,91$). Tatonarea prin metoda logico-matematică X^2 a indicatorilor optimi de diagnostic diferențiat a permis să se constate că cei mai generoși în informații sunt indicatorii amplitudinilor componentelor V, VI și VII (inf. 54,000, prob. 0,0000). Limitele diagnostice optime constituie pentru vârful V - 453 și 450 (mVmV (din dreapta și din stânga), pentru vârful VI - 186 și 184 mVmV, pentru vârful VII - 173 și 174 mVmV. Valoare diagnostică prezintă și corelațiile amplitudinilor V / III și VII / III, iar valorile lor optime echivalează cu 1,09; 1,11 și 4,03; 4,12 respectiv.

Tabelul 31: Perioadele latente ale componentelor PTLME de SA în lotul bolnavilor cu BA

Indici	SA dex- tro- sau sinistro- lateral	Componentele (perioadă latentă, c/sec)							Intervîrfuri, c/sec					
		I	II	III	IV	V	VI	VII	I-III	0-V	I-V	I-VII	III	V-VII
\bar{X}	D	2.24	3.31	4.41	5.59	6.73	7.93	9.08	2.17	2.32	4.49	6.86	4.69	2.36
	S	2.28	3.32	4.39	5.60	6.73	7.92	9.12	2.11	2.34	4.45	6.84	4.72	2.37
S^2	D	0.04	0.04	0.04	0.08	0.05	0.05	0.04	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
	S	0.03	0.03	0.04	0.07	0.05	0.06	0.03	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01
S	D	0.19	0.2	0.19	0.28	0.23	0.23	0.21	0.08	0.12	0.08	0.11	0.13	0.12
	S	0.18	0.19	0.22	0.27	0.23	0.24	0.18	0.09	0.1	0.1	0.12	0.14	0.11
C_v	D	8.47	6.28	4.45	5.07	3.54	3.01	2.4	4.0	5.17	1.98	1.62	2.85	4.94
	S	8.27	5.85	5.08	4.90	3.53	3.08	2.02	4.49	4.65	2.41	1.71	3.10	4.53
\bar{Sx}	D	0.03	0.03	0.03	0.04	0.03	0.03	0.03	0.01	0.02	0.01	0.01	0.02	0.01
	S	0.03	0.03	0.03	0.05	0.03	0.04	0.03	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02
$\bar{X} - t * \bar{Sx}$	D	2.18	3.25	4.35	5.49	6.66	7.84	9.01	2.14	2.28	4.46	6.83	4.64	2.32
	S	2.22	3.25	4.32	5.51	6.66	7.84	9.06	2.08	2.31	4.42	6.80	4.67	2.34

Legendă: \bar{X} – media; S^2 – dispersia; S – abatere pătratică medie; \bar{Sx} – eroarea medie; C_v – coeficient de variație; $\bar{X} \pm t * \bar{Sx}$ – intervalul valorilor relevante.

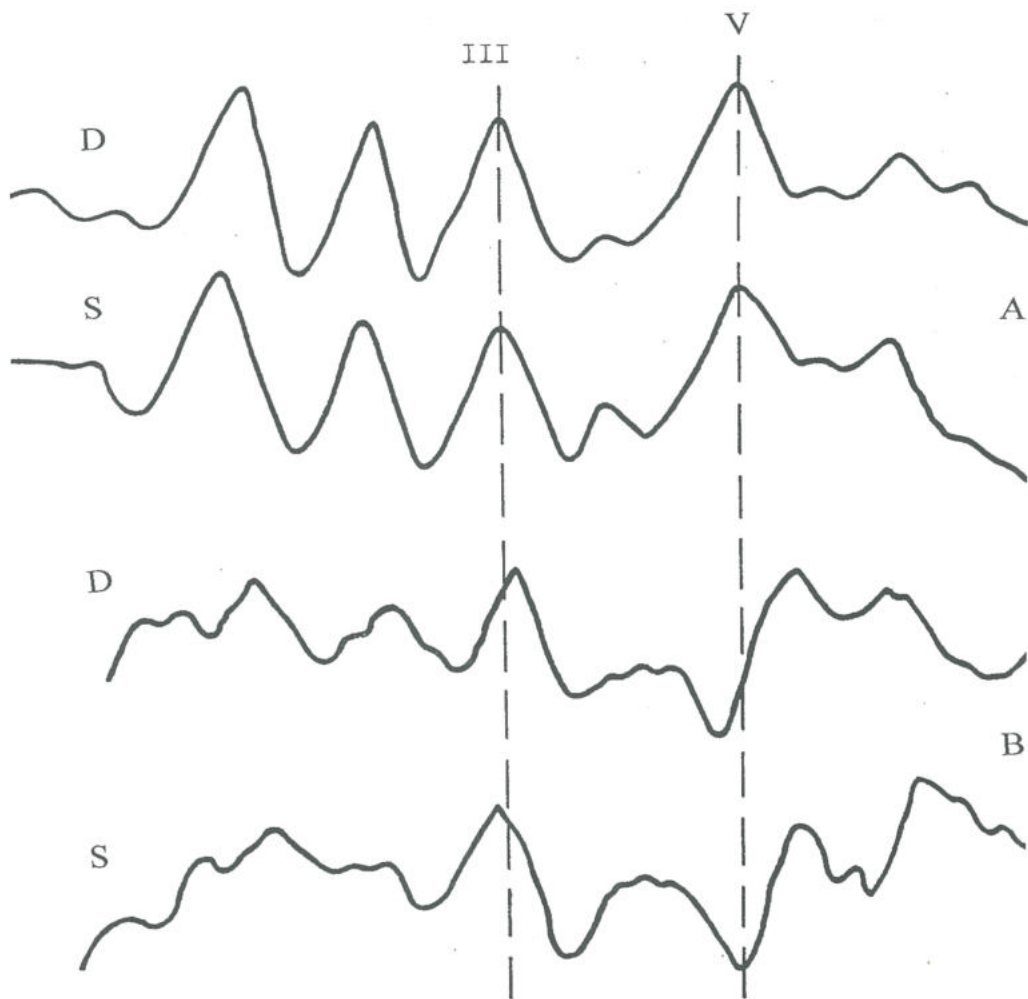


Fig. 10. PTLME de SA în lotul martor (A) și la bolnavii cu BA (B):
 D – SA dextrolateral; S – SA senestrolateral. Linii punctate pe verticală
 – poziția vârfurilor III și V în normalitate.

Tabelul 32 Elecția logico-matematică a celor mai relevanți indicatori de diagnostic diferentiați din componentele PTLME de SA la bolnavii de BA în raport cu lotul matror (metoda χ^2)

Indicatori	SA dextro- sau senestro-lateral	Limită diagnostică optimă	Inf.	Prob.	
1	2	3	4	5	
Componentele (perioadă latentă, c/sec)	I	D	19.228	0.0000	
		S	14.657	0.0000	
	II	D	3.07	24.545	0.0000
		S	3.16	25.926	0.0000
	III	D	4.16	27.628	0.0000
		S	4.29	14.657	0.0000
	IV	D	5.21	49.622	0.0000
		S	5.23	54.000	0.0000*
	V	D	6.28	54.000	0.0000*
		S	6.31	54.000	0.0000*
	VI	D	7.21	54.000	0.0000*
		S	7.20	54.000	0.0000*
	VII	D	8.13	54.000	0.0000*
		S	8.18	54.000	0.0000*

Interviriuri (c/sec)	I - III	D	2.02	8.640	0.0097	
	III - V	S	2.22	2.755	0.1192	
		D	2.12	54.000	0.0000*	
	I - V	S	2.13	49.737	0.0300	
		D	4.28	54.000	0.0000*	
	I - VI	S	4.21	54.000	0.0000*	
		D	6.13	54.000	0.0000*	
	III - VII	S	6.13	54.000	0.0000*	
		D	4.050	54.000	0.0000*	
	V - VII	S	4.080	54.000	0.0000*	
		D	2.000	54.000	0.0000*	
	Componentele (amplitude, μ V)	I	S	2.040	54.000	0.0000*
			D	340	37.500	0.0000
		II	S	343	45.900	0.0000
D			291	54.000	0.0000*	
III		S	289	54.000	0.0000*	
		D	429	33.750	0.0000	
IV		S	419	29.077	0.0000	
		D	246	37.800	0.0000	
V		S	245	30.857	0.0000	
		D	453	54.000	0.0000*	
VI		S	450	54.000	0.0000*	
		D	186	54.000	0.0000*	
VII		S	184	54.000	0.0000*	
		D	173	54.000	0.0000*	
	S	174	54.000	0.0000*		

Raportul amplitudinilor							
V/I	D	1.52	23.336	0.0000			
	S	1.43	9.818	0.0014			
V/III	D	1.09	54.000	0.0000*			
	S	1.11	54.000	0.0000*			
VII/III	D	4.03	54.000	0.0000*			
	S	4.12	54.000	0.0000*			
VII/V	D	3.43	27.000	0.0000			
	S	3.34	23.276	0.0000			

Notă: Asteriscul marchează indicatorii cei mai relevanți.

Tabelul 33: Valorile amplitudinii componentelor PTLME de SA la bolnavii de BA

Indicatori	SA dextro- sau sinis- tro-lateral	Componentele (amplitudine, μV)										Raportul amplitudinilor			
		I	II	III	IV	V	VI	VII	V/II	V/III	VII/III	VII/IV			
\bar{X}	D	291.47	236.89	394.89	197.14	411.44	146.14	127.83	1.42	1.04	0.32	0.31			
	S	293.0	237.0	395.28	197.14	412.06	146.47	128.94	1.41	1.04	0.32	0.31			
S^2	D	1005.85	1008.30	812.73	937.95	719.96	657.26	802.83	0.08	0.001	0.002	0.002			
	S	1118.34	1105.02	781.92	966.81	696.56	610.48	808.39	0.01	0.001	0.003	0.003			
S	D	31.71	33.00	28.50	30.68	26.83	25.64	28.33	0.08	0.02	0.05	0.04			
	S	33.88	34.13	27.96	31.09	26.39	24.71	28.43	0.09	0.03	0.05	0.05			
C_v	D	10.88	13.93	7.22	15.53	6.52	17.54	22.16	5.05	2.31	15.81	16.21			
	S	11.56	14.40	7.07	15.77	6.40	16.87	22.05	6.39	3.36	15.75	16.83			
\bar{Sx}	D	5.28	5.50	4.75	5.10	4.47	4.27	4.72	0.01	0.004	0.01	0.01			
	S	5.06	5.69	4.66	5.18	4.40	4.12	4.74	0.01	0.006	0.01	0.01			
$\bar{X} + t * \bar{Sx}$	D	302.21	248.06	404.54	207.50	420.52	154.81	137.42	1.44	1.05	0.34	0.32			
	S	304.47	248.55	404.74	207.66	421.00	154.83	138.57	1.45	1.06	0.33	0.33			
$\bar{X} - t * \bar{Sx}$	D	280.74	225.72	385.24	186.77	402.36	137.46	118.24	1.39	1.03	0.30	0.29			
	S	281.53	225.45	385.81	186.61	403.12	138.11	119.32	1.38	1.03	0.31	0.29			

Legendă: \bar{X} – media; S^2 – dispersia; S – abatere pătratică medie; \bar{Sx} – eroarea medie; C_v – coeficient de variație; $\bar{X} \pm t * \bar{Sx}$ – intervalul valorilor relevante.

Prin analiza curbelor PELM în dinamică s-a constatat că gradul de anomalie a lor depinde de etapa de evoluție a afecțiunii (fig. 11). La bolnavii cu afecțiune de gravitate de gradul I s-au constatat devieri neimportante de la forma PELM. În majoritatea cazurilor erau prezente toate vârfurile, conservându-se, în fond, corelațiile dintre vârfurile lor, se constatau modificări ale perioadelor de latență. S-a remarcat creșterea intervalelor dintre vârfuri, în special I-VII și V-VII. În timp, principalele modificări constau în tulburarea configurației curbei, în dedublarea vârfurilor, mai ales a vârfului V, estomparea tabloului de coraport al amplitudinilor, apariția unor unde în platou. S-a constatat creșterea perioadelor de latență și reducerea amplitudini componentelor.

Rezultatele obținute ale PELM în BA se apropie de cele constatate în lotul bolnavilor cu BP. După cum rezultă din tab. 34, perioadele de latență ale tuturor componentelor sunt mai mari. În acest cadru este mai pronunțată prolongarea perioadelor de latență ale vârfurilor, structura căror ar fi în raport cu activitatea colicuilor cvadrigemeni posteriori, ansei laterale, corpului geniculat și zonei de proiecție auditivă. Datele medii statistice pentru toate loturile mărturisesc despre creșterea perioadei de latență a vârfului V: $X = 6,49$ msec. ($S^2 = 0,01$, $S = 0,12$, $Cv = 1,84$, $Sx = 0,03$) și $X = 6,51$ msec. ($S^2 = 0,01$, $S = 0,12$, $Cv = 1,83$, $Sx = 0,03$); vârfurilor VI și VII: $X = 8,67$ msec. ($S^2 = 0,01$, $S = 0,12$, $Cv = 1,34$, $Sx = 0,03$) și $X = 8,86$ msec. ($S^2 = 0,01$, $S = 0,09$, $Cv = 1,05$, $Sx = 0,01$) la aplicarea stimulului respectiv din dreapta și din stânga. Prin aceasta se explică și creșterea intervalelor dintre vârfurile I-VII, III-VII, V-VII, pe când valorile intervârfurilor I-III, III-V manifesta doar tendință de creștere.

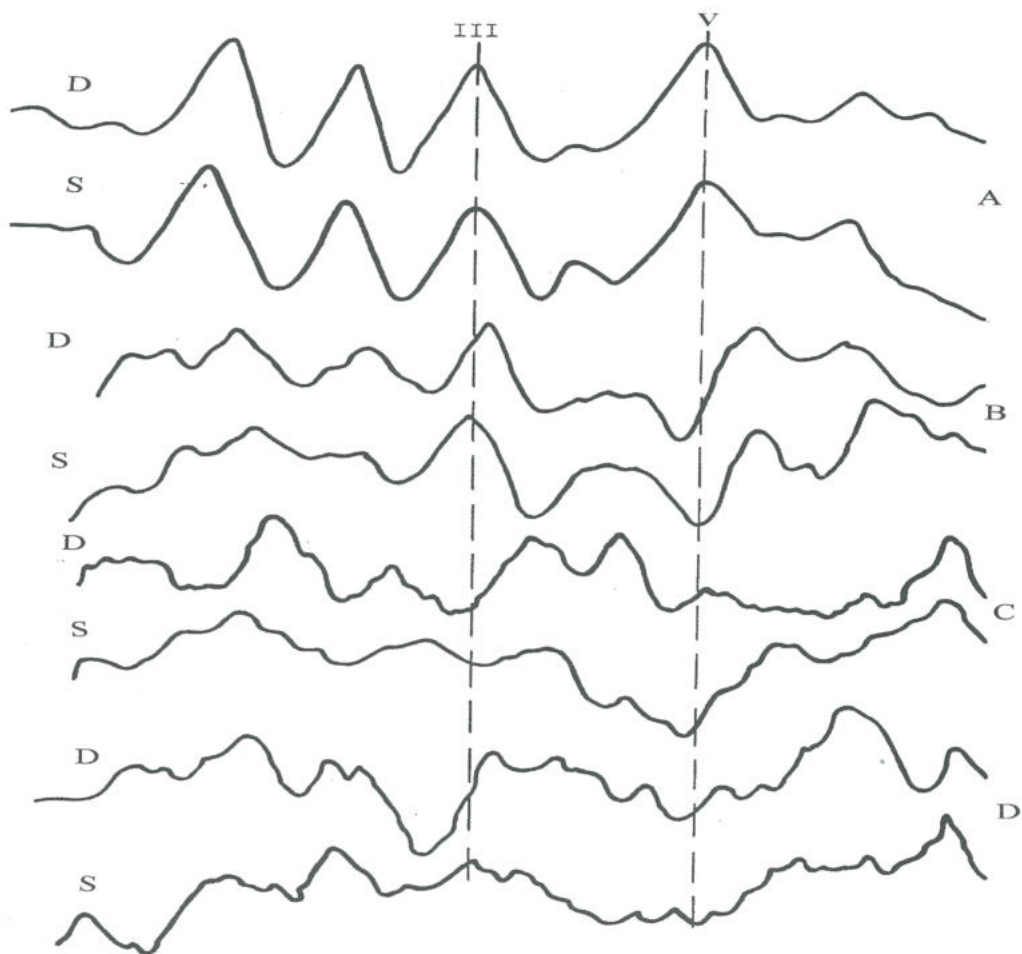


Fig. 11. Curbele PTLME de SA în lotul martor (A) și la bolnavii cu BA în dinamica afecțiunii. B, C, D – tulburări ale PTLME de gradul I, II, III respectiv.

Tabell 34: Perioadele latente ale componentelor PTLME de SA în lotul bolnavilor cu BP

Indici	SA dextro- sau sinistro-lateral	Componentele (perioadă latentă, c/sec)										Intervîrfuri, c/sec						
		I	II	III	IV	V	VI	VII	I-III	0-V	I-V	I-VII	III-VII	V-VII				
\bar{X}	D	2.24	3.34	4.40	5.43	6.49	7.50	8.67	2.15	2.09	4.24	6.42	4.27	2.17				
	S	2.28	3.35	4.42	5.44	6.51	7.51	8.68	2.13	2.08	4.21	6.39	4.24	2.16				
S^2	D	0.01	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.004	0.002	0.001	0.001	0.002	0.002				
	S	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.003	0.003	0.01	0.002	0.01	0.003				
S	D	0.1	0.13	0.14	0.13	0.12	0.12	0.12	0.06	0.05	0.04	0.03	0.04	0.05				
	S	0.11	0.12	0.15	0.13	0.12	0.11	0.09	0.06	0.06	0.1	0.05	0.08	0.06				
C_v	D	4.50	3.99	3.15	2.45	1.84	1.64	1.34	3.06	3.28	1.02	0.48	1.06	2.26				
	S	4.73	3.60	3.32	2.35	1.83	1.47	1.05	2.89	2.63	2.39	0.73	1.99	2.66				
$S_{\bar{x}}$	D	0.02	0.04	0.04	0.03	0.03	0.03	0.03	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01				
	S	0.03	0.03	0.04	0.03	0.03	0.02	0.02	0.02	0.01	0.03	0.01	0.02	0.02				
$\bar{X} + t * S_{\bar{x}}$	D	2.31	3.42	4.48	5.51	6.56	7.57	8.74	2.19	2.12	4.27	6.44	4.30	2.21				
	S	2.34	3.41	4.51	5.51	6.58	7.57	8.73	2.17	2.11	4.26	6.42	4.29	2.20				
$\bar{X} - t * S_{\bar{x}}$	D	2.19	3.27	4.32	5.36	6.42	7.43	8.60	2.11	2.07	4.22	6.41	4.24	2.15				
	S	2.21	3.28	4.34	5.37	6.44	7.45	8.63	2.10	2.05	4.15	6.37	4.19	2.13				

Legendă: \bar{X} – media; S^2 – dispersia; S – abatere pătratică medie; $S_{\bar{x}}$ – eroarea medie; C_v – coeficient de variație; $\bar{X} \pm t * S_{\bar{x}}$ – intervalul valorilor relevante.

Epilogismul tatonării logico-matematice a semnalmentelor de diagnostic diferențiat, al perioadelor de latență în lotul bolnavilor cu BP și lotul martor (tab. 35) a pus în evidență, că cele mai informative sunt componentele V-VII. Valorile limitei lor optime în sens diagnostic în cazul unei stimulări acustice respective din dreapta și din stânga constituie pentru vârful V - 6,28 și 6,31 msec., pentru vârful VI - 7,21 și 7,20 msec., pentru vârful VII - 8,13 și 8,18 msec. inf. 32,00, prob. 0,0000). Același grad de valoare informativă cu aceeași probabilitate s-a constatat pentru intervalele intervârfulor I-VII, III-VII, V-VII.

Valorile devierilor calitative ale componentelor PE se aflau în relație cu rezultatele estimării comparate a valorilor componentelor latențelor. Aceste modificări sunt traduse sugestiv de curbele (fig. 12) sub aspectul desfigurării complexului IV / V (modificări de formă, reducere de amplitudine), dedublarea vârfului V, apariția unui platou la nivelul altor componente, prezența unei asimetrii ușoare în aplicarea stimulului în dreapta și în stânga.

Estimarea comparată a amplitudinilor componentelor PEALM la bolnavii cu BP (tab. 36) a relevat tendința de reducere a amplitudinii tuturor PE. Deosebirile autentice ale valorilor de amplitudine în raport cu rezultatele obținute în lotul martor au fost constatate pentru componentele III, V, VI, și VII. Totodată puterea diagnostică a indicatorilor de corespundere a amplitudinilor în baza rezultatelor analizei logico-matematice s-a dovedit a fi mai puțin informativă decât restul indicatorilor în lotul martor în ansamblu.

Analiza comparată prin metoda X2 a tuturor indicatorilor studiați ai PEALM în lotul de bolnavi cu BP și în lotul martor (vezi tab. 35) a pus în evidență faptul că cei mai informativi indicatori în sens de diagnostic diferențiat sunt: starea perioadelor de latență, ale vârfulor V, VI și VII; intervalele dintre vârfuli I-VII, III-VII și V-VII; amplitudinile componentelor II, III, V, VI și VII. Aceste rezultate sugerează antrenarea în proces a componentelor mai tardive ale PE, a căror generație ține de compartimentul distal al sistemului acustic și este expresia particularității patogenetice a patologiei în cauză. Totodată, reducerea autentică a amplitudinilor componentelor, inclusiv a compartimentului caudal al analizatorului, pledează un dezechilibru funcțional pe tot parcursul sistemului acustic.

La bolnavii cu CCH s-a constatat o prolongare considerabilă a perioadelor de latență ale PE (tab. 37), care apar la nivelul trunchiului encefalului în compartimentele corticale și subcorticale ale sistemului acustic. O particularitate a acestui lot luat în studiu constă în creșterea mai accentuată a perioadelor latente pentru componentele II, III și V în raport cu indicatorii VI și VII ai PE.

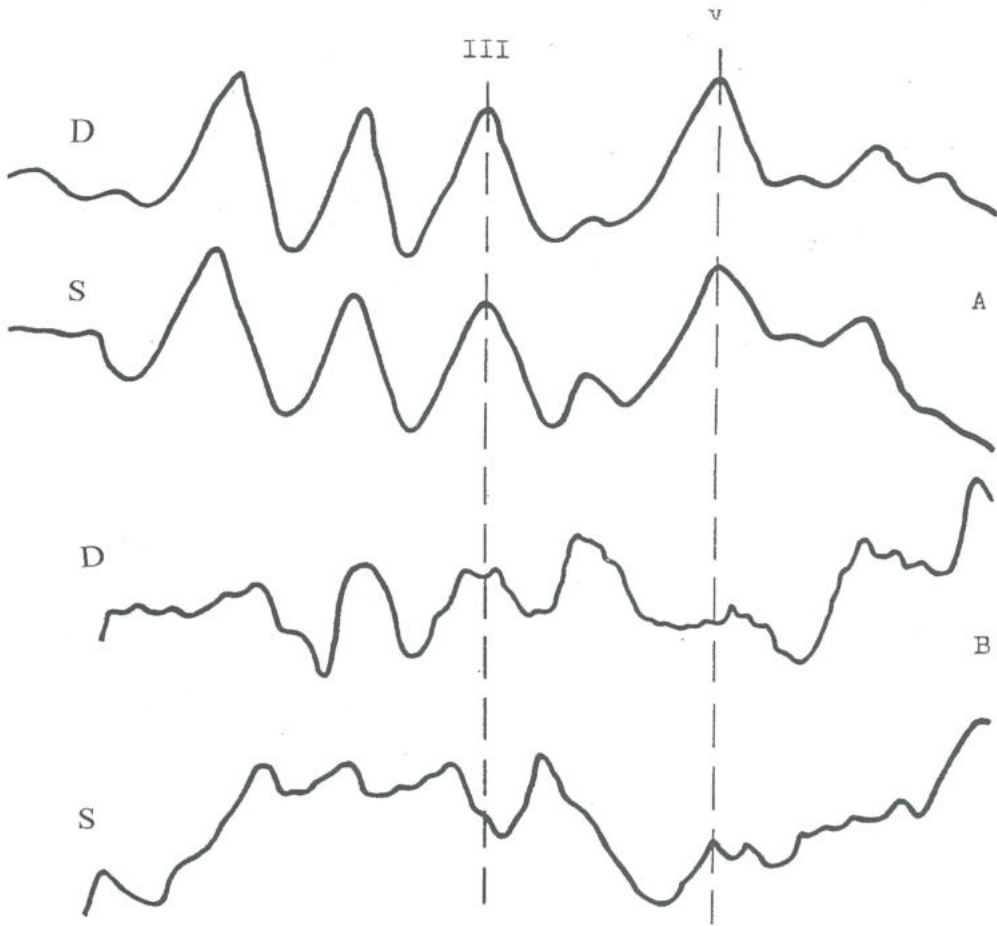


Fig. 12. PTLME de SA în lotul martor (A) și la bolnavii cu BP (B):
 D – SA dextrolateral; S – SA senestrolateral. Linii punctate pe verticală
 – poziția vârfurilor III și V în normalitate.

Componentele (amplitudine, μV)	I	D	351	17.029	0.0000
II	D	288	32.000	0.0000*	
	S	284	32.000	0.0000*	
III	D	386	32.000	0.0000*	
	S	389	32.000	0.0000*	
IV	D	242	21.961	0.0000	
	S	231	17.913	0.0000	
V	D	484	32.000	0.0000*	
	S	486	32.000	0.0000*	
VI	D	171	32.000	0.0000*	
	S	178	32.000	0.0000*	
VII	D	166	32.000	0.0000*	
	S	174	32.000	0.0000*	
V/II	D	1.47	21.961	0.0000	
	S	1.42	12.224	0.0007	
V/III	D	1.31	3.556	0.0851	
	S	1.23	5.744	0.0205	
VII/III	D	4.34	28.207	0.0000	
	S	4.23	21.551	0.0000	
VIII/V	D	3.45	28.207	0.0000	
	S	3.29	21.551	0.0000	

Notă: Asteriscul marchează indicatorii cei mai relevanți.

Tabelul 36: Valorile amplitudinii componentelor PTLME de SA la bolnavii de BA

Indicatori	SA dextro- sau sinistrolateral	Componentele (amplitudine, μV)								Raportul amplitudinilor			
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	VII/III	V/III	VII	VIII/IV
\bar{X}	D	326.64	262.5	363.0	219.86	462.07	152.00	144.93	1.41	1.27	0.40	0.31	
	S	320.57	261.57	362.43	220.36	465.36	154.64	145.64	1.47	1.28	0.40	0.31	
S^2	D	177.32	239.35	254.15	224.75	214.84	199.69	251.76	0.001	0.001	0.001	0.003	
	S	984.57	263.03	248.72	286.55	264.40	256.55	298.09	0.03	0.001	0.001	0.007	
S	D	13.32	15.47	15.94	14.99	14.66	14.13	15.87	0.03	0.02	0.03	0.02	
	S	31.38	16.22	15.77	16.93	16.26	16.02	17.26	0.17	0.02	0.03	0.03	
C_v	D	4.07	5.89	4.39	6.82	3.17	9.29	10.95	2.05	1.84	7.02	8.22	
	S	9.79	6.20	4.35	7.68	3.49	10.35	11.85	11.67	1.82	7.86	8.64	
\bar{Sx}	D	3.56	4.13	4.26	4.01	3.92	3.78	4.24	0.01	0.01	0.01	0.01	
	S	8.38	4.33	4.21	4.52	4.34	4.28	4.61	0.04	0.01	0.01	0.02	
$\bar{X} + t * \bar{Sx}$	D	334.33	271.43	372.21	228.51	470.54	160.16	154.09	1.43	1.28	0.41	0.33	
	S	338.69	270.94	371.54	230.13	474.75	163.89	155.61	1.56	1.29	0.42	0.32	
$\bar{X} - t * \bar{Sx}$	D	318.95	253.56	353.79	211.20	453.61	143.84	135.76	1.40	1.26	0.38	0.30	
	S	302.45	252.20	353.32	210.58	455.97	145.39	135.67	1.36	1.27	0.38	0.29	

Legendă: \bar{X} – media; S^2 – dispersia; S – abatere pătratică medie; \bar{Sx} – eroarea medie; CV – coeficient de variație; $\bar{X} \pm t * \bar{Sx}$ – intervalul valorilor relevante.

Tabelul 37: Perioadele latente ale componentelor PTLME de SA în lotul bolnavilor cu CCH

Indici	SA dextro- sau sinistro-lateral	Componentele (perioadă latentă, c/sec)										Intervîrfuri, c/sec				
		I	II	III	IV	V	VI	VII	I-III	0-V	I-V	I-VII	III-VII	V-VII		
\bar{X}	D	2.45	3.58	4.63	5.79	6.90	7.62	8.28	2.18	2.25	4.43	5.83	3.64	1.39		
	S	2.45	3.60	4.62	5.81	6.87	7.62	8.29	2.16	2.24	4.41	5.82	3.66	1.42		
S^2	D	0.06	0.05	0.06	0.08	0.09	0.07	0.06	0.02	0.02	0.01	0.02	0.02	0.01		
	S	0.06	0.08	0.05	0.09	0.10	0.07	0.06	0.02	0.01	0.02	0.02	0.03	0.02		
S	D	0.25	0.23	0.25	0.29	0.30	0.27	0.24	0.15	0.15	0.13	0.15	0.14	0.12		
	S	0.24	0.29	0.24	0.30	0.32	0.26	0.25	0.14	0.14	0.15	0.14	0.16	0.14		
C_v	D	10.14	6.58	5.31	5.03	4.37	3.52	2.97	7.06	6.84	3.08	2.57	4.38	8.71		
	S	10.11	8.10	5.21	5.16	4.62	3.45	3.06	6.79	6.24	3.45	2.48	4.45	10.18		
$S_{\bar{x}}$	D	0.05	0.04	0.04	0.05	0.05	0.05	0.04	0.03	0.03	0.02	0.03	0.03	0.02		
	S	0.04	0.05	0.04	0.05	0.06	0.04	0.05	0.02	0.02	0.03	0.02	0.03	0.03		
$\bar{X} + t * S_{\bar{x}}$	D	2.54	3.66	4.72	5.90	7.00	7.72	8.37	2.23	2.31	4.48	5.88	3.70	1.43		
	S	2.54	3.71	4.71	5.93	6.99	7.75	8.38	2.22	2.29	4.47	5.87	3.72	1.47		
$\bar{X} - t * S_{\bar{x}}$	D	2.36	3.48	4.54	5.68	6.77	7.52	8.19	2.12	2.19	4.38	5.76	3.58	1.34		
	S	2.36	3.49	4.53	5.70	6.75	7.53	8.20	2.11	2.20	4.35	5.77	3.60	1.36		

Legendă: \bar{X} – media; S^2 – dispersia; S – abatere pătratică medie; $S_{\bar{x}}$ – eroarea medie; C_v – coeficient de variație; $\bar{X} \pm t * S_{\bar{x}}$ – intervalul valorilor relevante.

Valorile medii ale perioadei de latență pentru componenta III, între loturi, constituiau: $X = 4,63$ msec. ($S^2 = 0,06$, $S = 0,25$, $Cv = 5,31$, $Sx = 0,04$) și $X = 4,62$ msec. ($S^2 = 0,05$, $S = 0,24$, $Cv = 5,21$, $Sx = 0,04$); la aplicarea stimulului respectiv din dreapta și din stânga în lotul martor s-au obținut următorii indici: $X = 4,14$ msec. ($S^2 = 0,01$, $S = 0,1$, $Cv = 2,49$, $Sx = 0,02$) și $X = 4,18$ msec. ($S^2 = 0,035$, $S = 0,07$, $Cv = 1,68$, $Sx = 0,01$). Particularitățile modificării perioadelor de latență ale componentelor PELM în CCH s-au reliefat mai pronunțat în rezultatul analizei logico-matematice prin metoda X2 (tab. 38). Din datele tabelului rezultă, că perioada latentă a vârfurilor II-V, raportată la lotul de control, a sporit autentic, apoi cu o autenticitate mai mică s-a produs prolongarea perioadei de latență pentru VI și VII ai PE.

Modificarea perioadelor de latență ale componentelor și-a găsit expresia în intervalele dintre vârfuri. S-a constatat o creștere autentică a intervârfurilor III-V și I-V, valorile medii statistice fiind: $X = 2,25$ msec. ($S^2 = 0,02$, $S = 0,15$, $Cv = 6,84$, $Sx = 0,03$) și $X = 4,43$ msec. ($S^2 = 0,01$, $S = 0,13$, $Cv = 3,08$, $Sx = 0,02$) respectiv la aplicarea stimulului acustic din dreapta și $X = 2,24$ msec. ($S^2 = 0,01$, $S = 0,14$, $Cv = 6,24$, $Sx = 0,02$) și $X = 4,41$ msec. ($S^2 = 0,02$, $S = 0,15$, $Cv = 3,45$, $Sx = 0,03$) în aplicarea stimulului din stânga. Totodată s-a constatat o micșorare a valorilor intervârfurilor I-VII, III-VII și V-VII în raport cu aceste valori în lotul martor. Modificarea nesemnificativă a intervalului de timp dintre vârfurile I-III și prolongarea autentică a perioadelor I-V și III-V denotă o discrepanță considerabilă a perioadelor de latență între nivelele pontin și mezencefalic. Reducerea moderată a intervârfului I-VII și modificarea autentică a indicatorului V-VII la intensificarea perioadei de latență a componentei VII confirmă rolul patogenetic important al structurilor mezencefalice responsabile pentru generarea vârfului V în instalarea CCH.

Configurația PELM înregistrată la bolnavii cu CCH (fig. 13) deviază considerabil de la normal. Se constată inhibiția vârfurilor III, V, complexul IV / V este aplatizat, prezentându-se frecvent sub aspect de platou. Amplitudinile tuturor indicilor, cu excepția componentei I, sunt autentic reduse (tab. 39). Confruntarea amplitudinilor prin metoda X2 în lotul bolnavilor examinați și în lotul martor (vezi tab. 39) a demonstrat, că acești indicatori (II-VII) sunt de înaltă valoare patognomonică (inf. 48,000, prob. 0,0000) și pot fi utilizați în diagnosticarea bolnavilor cu CCH.

Studierea coraportului amplitudinilor (tab. 39) a pus în evidență două tendințe de sens opus: de diminuare a coraportului amplitudinilor V / I și V / III și creșterea coraportului amplitudinilor VII / III și VII / V față de indicatorii înregistrați în lotul martor. Cele mai informative (vezi tab. 37) s-au dovedit a fi relațiile amplitudinilor VII / III (limita diagnostică optimă 1,16, inf. 48,000, prob. 0,0000) și VII (limita diagnostică optimă 4,24, inf. 48,000, prob. 0,0000).

Monitorizarea PELM în procesul afecțiunii a demonstrat, că dinamica scăderii răspunsului evocat constă în regresivitatea amplitudinilor componentelor, de regulă în sens invers - de la V spre I, undă mai accentuată fiind la nivelul V și III al PE. Totodată s-a înregistrat și o reducere mai puțin pronunțată a amplitudinilor vârfurilor VI și VII. Modificările intervalelor dintre vârfuri s-au tradus prin creșterea perioadelor de latență. S-a înregistrat modificarea formei curbei și a unor componente ale ei. În ansamblu dinamica tulburărilor PELM era în funcție de etapa evoluției afecțiunii.

Tabelul 38: Elecția logico-matematică a celor mai relevanți indicatori de diagnostic diferențial din componentele PTLME de SA la bolnavii de CCH în raport cu lotul martor (metoda X^2)

Indicatori	SA dextro- sau sinistrolateral	Limită diagnostică optimă	Inf.	Prob.	
1	2	3	4	5	
Componentele (perioadă latență, c/sec)	I	D	2.16	37.029	0.0000
		S	2.12	29.714	0.0000
	II	D	3.23	48.000	0.0000*
		S	3.24	48.000	0.0000*
	III	D	4.27	43.871	0.0000
		S	4.29	43.958	0.0000
	IV	D	5.28	48.000	0.0000*
		S	5.23	48.000	0.0000*
	V	D	6.28	48.000	0.0000*
		S	6.31	48.000	0.0000*
	VI	D	7.21	40.320	0.0000
		S	7.18	43.871	0.0000
	VII	D	8.13	22.400	0.0000
		S	8.18	20.571	0.0000
Intervîrfuri (c/sec)	I - III	D	2.22	4.545	0.0274
		S	2.22	7.579	0.0046
	III - V	D	2.09	27.413	0.0000
		S	2.06	36.002	0.0000
	I - V	D	4.23	36.364	0.0000
		S	4.21	43.958	0.0000
	I - VII	D	5.90	18.869	0.0000
		S	5.91	17.422	0.0000
	III - VII	D	3.79	31.304	0.0000
		S	3.80	30.075	0.0000
	V - VII	D	1.58	48.000	0.0000*
		S	1.68	48.00	0.0000*

Componentele (amplitudine, μV)	I	D	290	48.000	0.0000*
		S	291	48.000	0.0000*
	II	D	296	48.000	0.0000*
		S	296	48.000	0.0000*
	III	D	313	48.000	0.0000*
		S	319	48.000	0.0000*
	IV	D	206	48.000	0.0000*
		S	215	48.000	0.0000*
	V	D	344	48.000	0.0000*
		S	354	48.000	0.0000*
	VI	D	167	48.000	0.0000*
		S	181	48.000	0.0000*
	VII	D	192	26.496	0.0000
		S	201	29.020	0.0000
Raportul ampli- tudinilor	V/I	D	1.45	26.423	0.0000
		S	1.43	29.276	0.0000
	V/III	D	1.16	48.000	0.0000*
		S	1.17	43.958	0.0000
	VII/III	D	5.06	39.846	0.0000
		S	5.05	39.846	0.0000
	VIII/V	D	4.24	48.000	0.0000*
		S	4.08	43.958	0.0000

Notă: Asteriscul marchează indicatorii cei mai relevanți.

Studierea PEALM în lotul bolnavilor cu DMI a permis să se constate o creștere considerabilă a perioadelor de latență pentru toate componentele respectiv diferitelor nivele de generare a PE pe tot parcursul tractului acustic (compartimentul periferic - zona de proiecție acustică). Prolongarea timpului de excitație a componentelor creștea de la periferie spre centru. Cea mai accentuată modificare a perioadelor de latență în sensul creșterii lor s-a constatat pentru componentele V, VI, VII cu nivelele de generație: tuberculul optic (nucleii laterali ai ganglionului geniculat) - cortex (zona de proiecție acustică). Paralel s-a constatat creșterea perioadelor de latență și pentru PE a componentelor I și III (tab. 40). Analiza rezultatelor tatonării logico-matematice a celor mai buni indici diagnostici, ai perioadelor de latență în lotul bolnavilor cu DMI și în lotul martor a pus în evidență înalta valoare informativă a tuturor PE cercetate (tab. 41). Aceste date confirmă autentic faptul antrenării în proces a sistemelor neuronale și de propagare a sistemelor analizorului acustic pe toată traiectoria acestuia.

Tabelul 39: Valorile amplitudinii componentelor PTLME de SA la bolnavii de CCH

Indicatori	SA dex- tro- sau sinistro- lateral	Componentele (amplitudine, μV)										Raportul amplitudinilor			
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	VII/III	V/II	V/III	VII/III	VIII/IV	
\bar{X}	D	230.47	262.50	281.03	159.87	306.03	122.90	171.57	1.35	1.09	0.61	0.56			
	S	234.13	263.70	281.40	163.57	303.16	125.63	168.50	1.31	1.07	0.59	0.55			
S^2	D	647.84	627.43	524.79	944.39	787.34	810.09	758.94	0.01	0.001	0.003	0.002			
	S	575.15	626.97	597.90	937.08	958.14	1059.41	625.36	0.01	0.003	0.004	0.003			
S	D	40.59	25.05	22.91	30.73	28.06	28.46	27.55	0.12	0.04	0.06	0.04			
	S	39.69	25.03	24.45	30.61	30.95	32.55	25.01	0.11	0.05	0.06	0.06			
C_v	D	17.61	9.54	8.15	19.22	9.17	23.16	16.06	9.25	3.48	9.08	8.58			
	S	16.95	9.49	8.69	18.71	10.21	25.91	14.84	8.28	5.17	10.96	10.28			
$S_{\bar{x}}$	D	7.41	4.57	4.18	5.61	5.12	5.19	5.03	0.02	0.01	0.01	0.01			
	S	7.24	4.57	4.46	5.59	5.65	5.94	4.56	0.01	0.01	0.02	0.01			
$\bar{X} + t * S_{\bar{x}}$	D	245.63	271.85	289.58	171.34	316.51	133.53	181.86	1.39	1.1	0.63	0.57			
	S	248.96	273.05	290.53	175.00	314.73	137.79	177.84	1.35	1.09	0.62	0.58			
$\bar{X} - t * S_{\bar{x}}$	D	215.31	253.14	272.48	148.39	295.55	112.27	161.28	1.30	1.07	0.58	0.54			
	S	219.31	254.35	272.27	152.13	291.61	113.48	159.16	1.26	1.06	0.57	0.53			

Legendă: \bar{X} – media; S^2 – dispersia; S – abatere pătratică medie; $S_{\bar{x}}$ – eroarea medie; C_v – coeficient de variație; $\bar{X} \pm t * S_{\bar{x}}$ – intervalul valorilor relevante.

Cercetările intervalelor dintre vârfuri au elucidat anumite particularități patogenetice mai profunde ale antrenării sistemelor neuronale ale analizatorului auditiv în proces. S-a constatat, că cele mai pronunțate modificări se produc în intervârful U I-III, I-V, I-VI, iar intervârful III-V rămâne intact. Totodată valorile indicatorilor intervârfulor III-VII și V-VII manifesta tendință de diminuare. Aceste date confirmă o dată în plus caracterul generalizat al dereglărilor funcționale pe tot traiectul analizorului și trădează un dezechilibru mai pronunțat al propagării neuronale între nivelele: melc (nervul cohlear) – colicului cvadrigemeni posteriori (mezencefal).

S-a constatat o anumită corelație între parametrii de amplitudine și timp ai componentelor PE în DMI: valorile amplitudinilor tuturor componentelor curbei (I-VII) erau inferioare valorilor respective în normă (tab. 42). Totodată s-a constatat asimetria amplitudinilor de PE înregistrate în cadrul aplicării stimulului la o singură ureche în dreapta și în stânga, mai pronunțată pentru componentele I, III și V. Aceste date își găsesc o expresie mai convingătoare în rezultatele tatonării logico-matematice prin metoda X2 (vezi tab. 41). S-a constatat, că toți indicatorii amplitudinilor (cu excepția vârfului VI) au înalte virtuți informative și contribuie la diferențierea DMI. Plus, aceste rezultate constituie o mărturie suplimentară a disocierii activității funcționale de integrare a structurilor neuronale pe tot traiectul analizorului acustic.

Modificarea raportului amplitudinilor V / I și V / III (diminuare) sunt statistic relevante. Raportul amplitudinilor VII / V au tendință de reducere, iar VII / III - din contra - de creștere. Prin confruntare cu datele lotului martor (metoda X2) s-a constatat că cele mai informative semnalmamente sunt raporturile amplitudinilor V / I și V / III (inf. 49,000, prob. 0,0000).

Caracteristicile de amplitudine și timp și-au găsit expresia în configurația unor componente ale curbelor PELM și au relevat deosebiri esențiale de cele obținute în lotul martor. S-au constatat (fig. 14): aplatizarea vârfurilor, asimetria lor în aplicarea stimulului la o singură ureche din dreapta și din stânga, scindarea și inhibiția unor componente. Vârful V era frecvent prezentat sub forma unui complex bi- sau triondular.

Tabelul 40: Perioadele latente ale componentelor PTLME de SA în lotul bolnavilor cu DMI

Indici	SA dex- tro- sau sinistro- lateral	Componentele (perioadă latentă, c/sec)							Intervîrfuri, c/sec						
		I	II	III	IV	V	VI	VII	I-III	0-V	I-V	I-VII	III-VII	V-VII	
\bar{X}	D	2.45	3.70	4.87	5.91	6.93	7.83	8.69	2.42	2.05	4.47	6.24	3.82	1.77	
	S	2.46	3.75	4.89	5.99	6.96	7.84	8.71	2.42	2.07	4.50	6.25	3.82	1.76	
S^2	D	0.01	0.04	0.09	0.07	0.06	0.03	0.03	0.03	0.02	0.02	0.01	0.02	0.01	
	S	0.02	0.05	0.08	0.08	0.07	0.04	0.02	0.04	0.01	0.03	0.02	0.03	0.02	
S	D	0.12	0.22	0.30	0.27	0.25	0.19	0.17	0.19	0.14	0.15	0.08	0.16	0.13	
	S	0.13	0.23	0.29	0.28	0.26	0.21	0.16	0.21	0.12	0.13	0.13	0.19	0.14	
C_v	D	5.16	6.03	6.24	4.66	3.70	2.50	1.90	8.01	6.68	3.40	1.30	4.37	7.55	
	S	5.48	6.00	5.97	4.82	3.69	2.72	1.84	8.48	6.03	3.82	2.16	5.14	7.87	
$S\bar{x}$	D	0.02	0.04	0.05	0.05	0.04	0.03	0.02	0.02	0.02	0.01	0.01	0.03	0.02	
	S	0.02	0.04	0.05	0.05	0.05	0.04	0.02	0.04	0.02	0.03	0.02	0.04	0.02	
$\bar{X} + t * S\bar{x}$	D	2.50	3.78	4.98	6.01	7.02	7.90	8.76	2.49	2.11	4.53	6.26	3.88	1.82	
	S	2.51	3.83	5.00	6.09	7.05	7.92	8.77	2.50	2.11	4.56	6.30	3.89	1.81	
$\bar{X} - t * S\bar{x}$	D	2.41	3.62	4.76	5.81	6.83	7.76	8.63	2.35	2.00	4.41	6.21	3.76	1.72	
	S	2.40	3.66	4.78	5.89	6.86	7.76	8.65	2.34	2.02	4.43	6.20	3.74	1.70	

Legendă: \bar{X} – media; S^2 – dispersia; S – abatere pătratică medie; $S\bar{x}$ – eroarea medie; C_v – coeficient de variație; $\bar{X} \pm t * S\bar{x}$ – intervalul valorilor relevante.

Tabelul 41: Elecția logico-matematică a celor mai relevanți indicatori de diagnostic diferențial din componentele PTLME de SA la bolnavii de DMI în raport cu lotul matror (metoda X^2)

Indicatori	SA dextro- sau sinistro-lateral	Limită diagnostică optimă	Inf.	Prob.	
1	2	3	4	5	
Componentele (perioadă latentă, c/sec)	I	D	49.000	0.0000*	
		S	4.255	0.0000	
	II	D	3.23	49.000	0.0000*
		S	3.24	49.000	0.0000*
	III	D	4.34	44.924	0.0000
		S	4.29	49.000	0.0000*
	IV	D	5.28	49.000	0.0000*
		S	5.23	49.000	0.0000*
	V	D	6.28	49.000	0.0000*
		S	6.31	49.000	0.0000*
	VI	D	7.21	49.000	0.0000*
		S	7.20	49.000	0.0000*
	VII	D	8.13	49.000	0.0000*
		S	8.18	49.000	0.0000*

Continuare tab. 41

Intervituri (c/sec)	I - III	D	2.22	27.219	0.0000
	III - V	S	2.22	27.314	0.0000
		D	1.97	5.552	0.0175
	I - V	S	2.03	6.151	0.0115
		D	4.28	34.918	0.0000
	I - VII	S	4.17	40.916	0.0000
		D	6.10	40.772	0.0000
	III - VII	S	6.03	33.756	0.0000
		D	3.77	11.381	0.0004
	V - VII	S	3.79	8.41	0.0030
		D	1.73	12.552	0.0002
		S	1.87	23.309	0.0000
		D	198	49.000	0.0000*
	I	S	200	49.000	0.0000*
D		247	49.000	0.0000*	
II	S	247	49.000	0.0000*	
	D	239	49.000	0.0000*	
III	S	237	49.000	0.0000*	
	D	189	49.000	0.0000*	
IV	S	184	49.000	0.0000*	
	D	409	49.000	0.0000*	
V	S	413	49.000	0.0000*	
	D	187	44.924	0.0000*	
VI	S	188	49.000	0.0000*	
	D	161	49.000	0.0000*	
VII	S	169	49.000	0.0000*	
	D				
Componentele (amplitude, μ V)		D	2.22	27.219	0.0000
		S	2.22	27.314	0.0000
		D	1.97	5.552	0.0175
		S	2.03	6.151	0.0115
		D	4.28	34.918	0.0000
		S	4.17	40.916	0.0000
		D	6.10	40.772	0.0000
		S	6.03	33.756	0.0000
		D	3.77	11.381	0.0004
		S	3.79	8.41	0.0030
		D	1.73	12.552	0.0002
		S	1.87	23.309	0.0000
		D	198	49.000	0.0000*
		S	200	49.000	0.0000*
D	247	49.000	0.0000*		
S	247	49.000	0.0000*		
D	239	49.000	0.0000*		
S	237	49.000	0.0000*		
D	189	49.000	0.0000*		
S	184	49.000	0.0000*		
D	409	49.000	0.0000*		
S	413	49.000	0.0000*		
D	187	44.924	0.0000*		
S	188	49.000	0.0000*		
D	161	49.000	0.0000*		
S	169	49.000	0.0000*		

Raportul amplitudinilor							
VII	D	1.71	49.000	0.0000*			
	S	1.66	49.000	0.0000*			
VIII	D	1.34	49.000	0.0000*			
	S	1.35	44.924	0.0000			
VIII/III	D	5.06	33.873	0.0000			
	S	5.05	30.918	0.0000			
VIII/V	D	3.24	16.520	0.0000			
	S	3.36	12.552	0.0002			

Notă: Asteriscul marchează indicatorii cei mai relevanți.

Tabelul 42: Valorile amplitudinii componentelor PTLME de SA la bolnavii de DMI

Indicatori	SA dextro- sau sinistro-lateral	Componentele (amplitudine, μV)								Raportul amplitudinilor			
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	V/III	VII/III	VII/IV	VIII/III
\bar{X}	D	146.39	207.77	200.58	138.39	368.87	147.71	119.00	2.62	1.86	0.58	0.31	
	S	146.48	205.90	201.48	137.09	365.61	148.61	123.64	2.60	1.82	0.61	0.34	
S^2	D	1104.51	785.65	824.85	955.31	659.91	813.15	815.67	0.22	0.03	0.01	0.003	
	S	1171.12	805.75	632.72	756.09	1052.04	694.51	730.70	0.29	0.02	0.01	0.003	
S	D	33.23	28.02	28.72	30.91	25.69	28.51	28.56	0.47	0.17	0.06	0.06	
	S	34.22	28.38	25.15	27.49	32.43	26.35	27.03	0.54	0.16	0.07	0.05	
C_v	D	22.70	13.49	14.32	22.33	6.96	19.30	24.00	18.02	9.33	11.53	18.42	
	S	23.36	13.78	12.48	20.06	8.87	17.73	21.86	20.78	9.26	11.87	17.08	
\bar{Sx}	D	5.96	5.03	5.16	5.55	4.61	5.12	5.13	0.08	0.03	0.01	0.01	
	S	6.15	5.10	4.51	4.94	5.82	4.73	4.85	0.10	0.03	0.01	0.01	
$\bar{X} + t * \bar{Sx}$	D	158.58	218.06	211.12	149.73	378.39	158.17	129.48	2.79	1.92	0.61	0.34	
	S	159.04	216.32	210.71	147.18	377.51	158.28	133.56	2.81	1.89	0.63	0.36	
$\bar{X} - t * \bar{Sx}$	D	134.19	197.49	190.04	125.05	359.45	137.25	108.52	2.45	1.80	0.56	0.29	
	S	133.93	195.49	192.25	127.01	353.71	138.94	113.73	2.41	1.76	0.58	0.31	

Legendă: \bar{X} – media; S^2 – dispersia; S – abatere pătratică medie; \bar{Sx} – eroarea medie; C_v – coeficient de variație; $\bar{X} \pm t * \bar{Sx}$ – intervalul valorilor relevante.

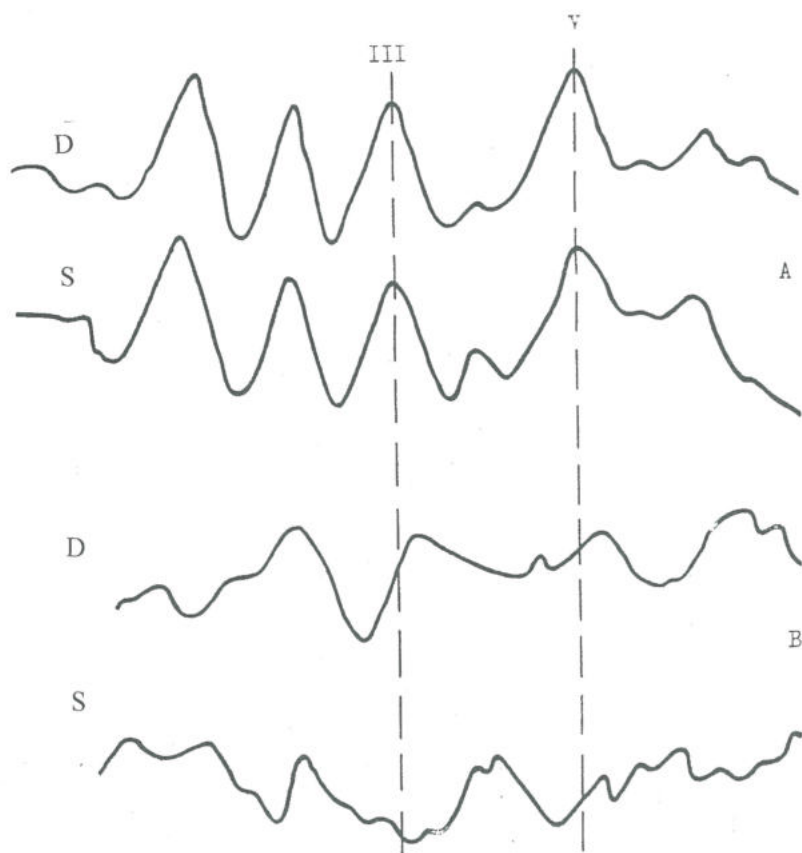


Fig. 14. PTLME de SA în lotul martor (A) și la bolnavii cu DMI (B):
 D – SA dextrolateral; S – SA senestrolateral. Linii punctate pe verticală
 – poziția vârfurilor III și V în normalitate.

Analiza logico-matematică prin metoda X2 (tab. 43, fig. 15) a pus în evidență cele mai patognomonice semnalmente pentru procesul de diagnostic diferențiat al formelor nozologice de HDPE, DMI și lotul martor. Imaginea grafică în spațiu a indicatorilor optimi în sens informativ (fig. 16) confirmă înalta utilitate a metodei PEALM în procesul de diagnostic diferențiat al afecțiunilor în cauză.

Așadar, analiza rezultatelor examinării bolnavilor cu HDPE și DPI prin metoda PEALM (fig. 17) a permis să se detecteze modificările stării funcționale a structurii neuronale a analizorului auditiv, diverse ca topografie și grad de manifestare, fiind mai importante în DMI, în CCH și mai puțin - în BA și BP. De remarcat, că modificarea PEALM în lotul bolnavilor cu HDPE s-a constatat mai ales pe fondul unui sistem auditiv clinic intact.

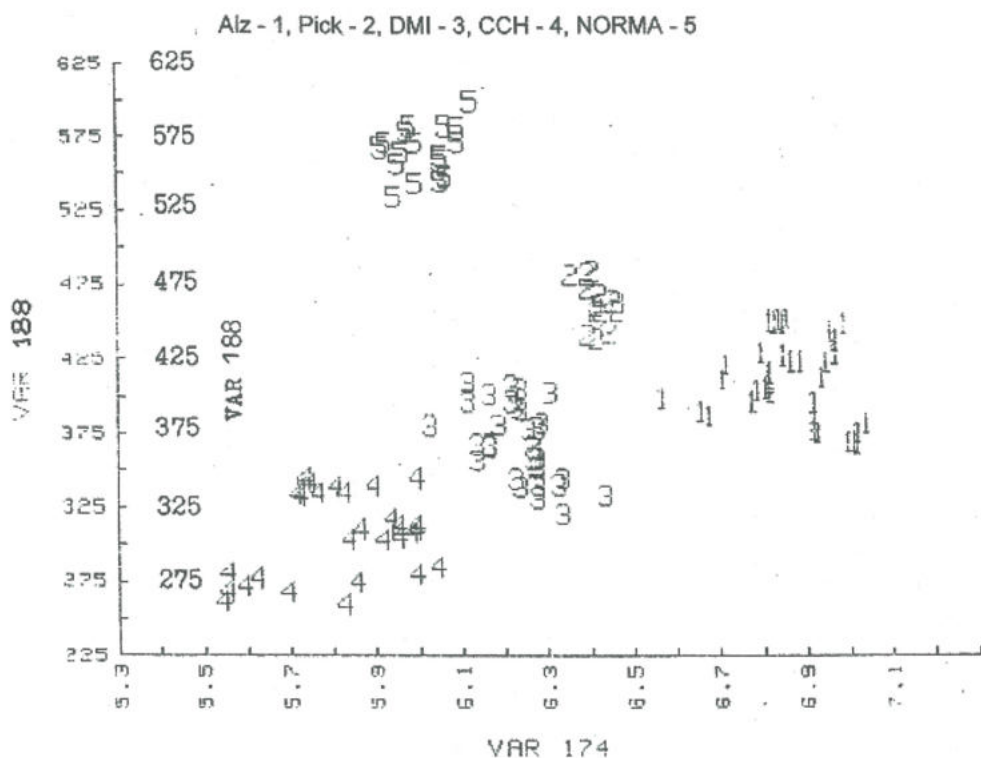


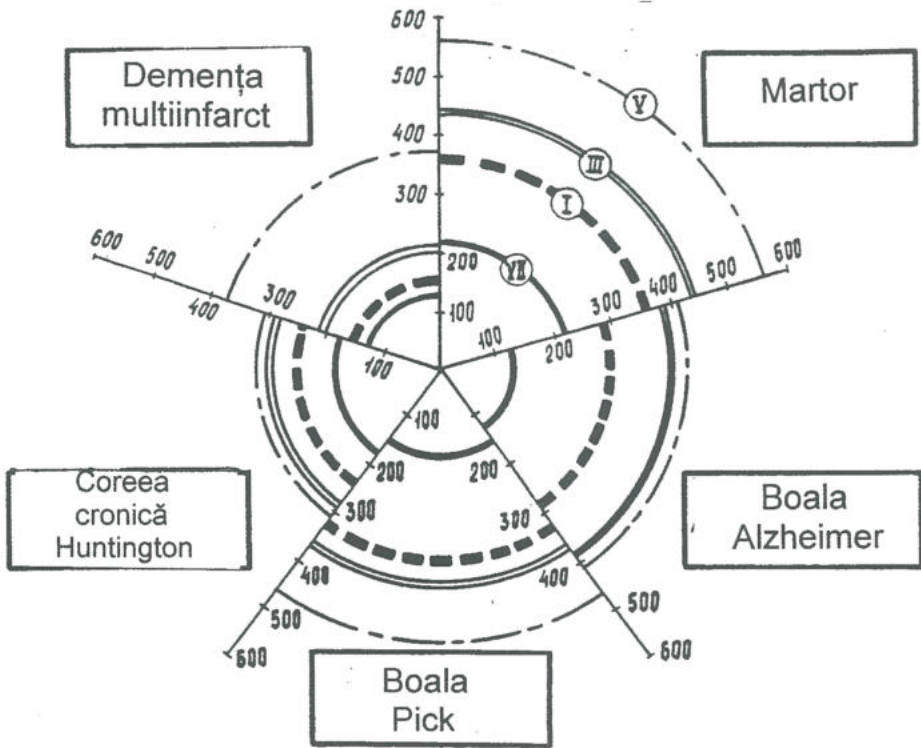
Fig. 16. Repartiția în spațiu a indicatorilor mai relevanți de diagnostic diferențial al BA (1), BP (2), DMI (3), CCH și lotul martor (5): VAR-174 – intervalul I – VII; VAR-188 – amplitudinea componentei V. Alz – 1, Pick – 2, DMI – 3, CCH – 4; NORMA – 5.

5.2. Caracteristica electromiografică și electroneuromiografică a HDPE

Concepția morfofuncțională a organizării sistemului neuromuscular permite o estimare obiectivă a stării fiziologice și patologice a electrogenerației musculare. Recursul la metoda de derivație epidermică favorizează înregistrarea activității bioelectrice sumare a mușchilor (EMG globală). Pentru aprecierea curbelor înregistrate ale EMG au fost folosiți indici calitativi și cantitativi. Estimarea calitativă a curbei EMG s-a efectuat după o schemă inspirată de clasificarea generală, lansată anterior de Iu. S. Iusevici. În regimul de contracție voluntară maximă a mușchilor am distins patru tipuri principale de EMG: I - interferențial; II - "denervațional"; III - "subcortical"; IV - "silențiu bioelectric" complet.

Știindu-se caracterul convențional al divizării în patru tipuri principale și variabilitatea acestora, precum și analiza unui număr impunător de electro

Amplitudinea componentelor



Perioadele de latență a componentelor

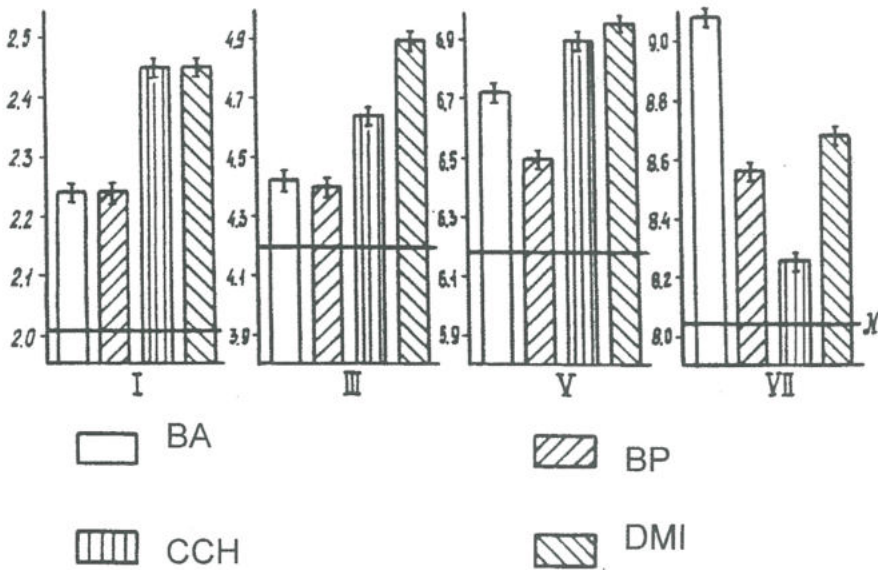


Fig. 17. Rezultatele cercetării PTLME de SA la bolnavii de HDPE, DMI și la subiecții din lotul martor. Perioada de latență a componentelor.

miografii acumulate, noi am separat următoarele subtipuri de curbe EMG: I - interferențial; Ia - interferențial normal; Ib - tip interferențial cu tremor fiziologic; Ic - tip interferențial cu oscilații disritmice separate de geneză centrală; II - "denervațional"; IIa - "neural"; IIb - "neuritic"; IIc - "radicular"; III - "subcortical"; IIIa - bufeuri ritmice de oscilații în tremor; IIIb - "rafale de activitate" pe fond de EMG interferențială în rigiditate; IIIc - "rafale de activitate" în asociere cu potențiale de fasciculații; IV - "silențiu bioelectric" complet.

Divizarea tipului I interferențial în subtipuri este absolut plauzibilă, în regimul de efort voluntar maxim la unii examinați din lotul martor în timpul suprasolicitării apare tremorul fiziologic, de unde și motivul de distingere a subtipului Ib (tip interferențial cu tremor fiziologic). În parezele și paralizii de geneză centrală pe fondul curbei interferențiale (sumare) se înregistrează oscilații separate asincronice de înaltă amplitudine în vârf de lance de natură centrală - tipul Ic. Cu ocazia analizei curbelor EMG se va ține cont și de faptul că la sportivi din cauza vestigiilor microtraumatismelor pe EMG se înregistrează frecvent tipuri denervaționale IIa și IIb. În funcție de nivelul de afectare a aparatului neuromotor (neuron motor, rădăcini eferente, trunchi nervos) este utilă divizarea tipului II denervațional în următoarele subtipuri: IIa, IIb, IIc. Acesta din urmă, "radicular" după caracteristicile înregistrate, ocupă un loc intermediar între tipurile "neural" și "neuritic".

Asocierea nivelelor de lezare a sistemului nervos central (subcortical și segmentar) constituie cauza apariției unor "bufeuri" de oscilații grupate și potențiale de fasciculații (EMG de tip IIIc). Fasciculația este mai pregnantă în contracțiile tonice ale mușchilor.

EMG activității tonice și fazice normale a aparatului neuromotor în cadrul derivației epidermice a biopotențialelor (EMG globală) comportă un caracter interferențial (EMG de tip Ia). Structura EMG corespunde variantei tonice sau fazice a reacției motorii. În funcție de forța contracției amplitudinea oscilează în diapazon de la 5-10 mcV la 2-3 mV; frecvența - de la 50 la 100 oscilații pe secundă și mai mult.

Investigațiile EMG au pus în evidență modificări calitative și cantitative ale activității electrice în funcție de forma nozologică a HDPE. În lotul bolnavilor cu BA și BP e dereglată gradația EMG sumare din cauza creșterii perioadei de "silențiu" și de apariția "bufeurilor" (tipul IIIc). La 56,4%[^] din numărul bolnavilor în cazul contracțiilor voluntare s-a înregistrat tipul de tranziție cu fasciculații (EMG de tip IIb), amplitudinea fiind redusă (400-80 mcV).

La bolnavii cu formă hiperchinetică de CCH la contracția voluntară s-a pus în evidență tipul III de EMG sub formă de bufeuri aritmice variate

ca durată și amplitudine, care constituia pentru mușchii mâinii $408+16,8$ mcV, gambei - $523+16,7$ mcV. În forma achinetico-rigidă a CCH EMG se caracteriza prin intensificarea activității spontane, prin gruparea biopotențialelor în bufeuri fuziforme la contracțiile musculare voluntare. S-a constatat reducerea amplitudinii sumare ($350-400$ mcV). În lotul bolnavilor cu formă cerebeloasă de CCH în regim de repaus s-au înregistrat oscilații cu "rafale" ritmice. EMG de "repauș" la bolnavii cu DMI se caracteriza prin activitate aritmică de voltaj inferior cu oscilații asincrone de mare amplitudine în vârf de lance (tip Ic).

Analiza indicilor vitezei de conducere a impulsului nervos (VCI) la bolnavii cu BA și BP (tab. 44) a pus în evidență o creștere autentică a conductibilității impulsului nervos pe nervii median și sciaticul popliteu intern în raport cu lotul martor. Confruntarea indicatorilor ENMG la bolnavii cu forme hiperchinetice și achinetico-rigide de CCH (tab. 44) a evidențiat modificările lor polare în funcție de creșterea sau scăderea tonusului muscular. La bolnavii cu DMI s-a constatat o reducere autentică a vitezei de propagare a impulsului prin sciaticul popliteu intern și o reducere neînsemnată prin nervul median.

Divergența rezultatelor cercetărilor EMG și ENMG observate la bolnavii cu HDPE și DMI reflectă, probabil, diversitatea modificărilor în coraporturile dintre sistemele fazic și tonic în evoluția fenomenelor clinice.

Tabelul 44 Evaluarea comparată a datelor furnizate de EHMG în loturile cu HDPE și DMI

Loturi	V ef m/sec	V af m/sec	C e/a %	Reacție musculară		Numărul UM	PE	Nervul stimulat
				Amp. max., μ V	Amp. min., μ V			
Martor	59.9 \pm 1.8	65.5 \pm 1.7	91.5 \pm 1.6	6268.0 \pm 283.5	25.4 \pm 2.2	245.0 \pm 9.1	51.2 \pm 5.8	median
	51.9 \pm 1.7	53.6 \pm 2.2	96.8 \pm 1.8	7423.0 \pm 775.3	22.4 \pm 1.9	361.0 \pm 46.2	17.8 \pm 2.6	tibial
BA	68.3 \pm 2.1*	76.3 \pm 1.6*	89.2 \pm 1.8	4325.0 \pm 317.3*	38.7 \pm 8.5	230.4 \pm 16.0	46.7 \pm 1.4	median
	48.1 \pm 1.5*	49.9 \pm 1.4*	96.4 \pm 1.2	5763.0 \pm 564.3*	35.8 \pm 2.4	184.9 \pm 4.7*	15.2 \pm 1.3	tibial
BP	67.9 \pm 1.7*	78.2 \pm 1.5*	86.8 \pm 1.3	4189.0 \pm 381.3*	40.3 \pm 2.7*	207.3 \pm 11.2*	47.4 \pm 3.1	median
	47.6 \pm 1.8*	49.2 \pm 2.1*	96.7 \pm 2.2	5024.0 \pm 402.1*	39.4 \pm 2.9	192.0 \pm 7.4*	15.8 \pm 2.1	tibial
forma hiperkinetică	64.7 \pm 0.1	70.2 \pm 1.7	92.2 \pm 1.2	3875.4 \pm 643.5	47.1 \pm 2.6	92.0 \pm 16.8*	45.0 \pm 2.5	median
	48.4 \pm 0.8	63.4 \pm 1.5	75.3 \pm 1.5	4321.8 \pm 736.4	38.6 \pm 2.1	119.0 \pm 13.2*	13.8 \pm 1.1	tibial
forma akinetică	60.8 \pm 1.8	67.6 \pm 1.4	90.3 \pm 1.8	3172.1 \pm 557.3*	41.2 \pm 3.3*	95.0 \pm 31.1*	42.5 \pm 1.1	median
	45.5 \pm 1.0*	45.9 \pm 1.2*	99.1 \pm 1.4	4837.2 \pm 385.4*	45.8 \pm 2.7*	111.5 \pm 7.5*	16.2 \pm 1.0	tibial
forma cerebeloasă	61.3 \pm 2.3	64.7 \pm 1.6	94.7 \pm 1.9	5927.4 \pm 349.3	28.3 \pm 2.4	231.7 \pm 8.2	50.3 \pm 2.6	median
	50.8 \pm 1.8	54.2 \pm 2.4	93.7 \pm 2.3	6928.9 \pm 543.6	26.9 \pm 1.8	351.3 \pm 31.1	16.1 \pm 2.3	tibial
DMI	52.7 \pm 1.5	58.8 \pm 1.9	89.6 \pm 1.6	3347.0 \pm 158.3	20.8 \pm 2.4	128.4 \pm 3.4*	50.4 \pm 4.2	median
	46.5 \pm 1.9*	47.8 \pm 2.1*	97.3 \pm 2.2	4623.0 \pm 651.4	21.3 \pm 1.2	265.0 \pm 28.6*	15.7 \pm 1.2	tibial

Notă: * p < 0.001.

Capitolul 6

STUDIUL GENETICO-MOLECULAR AL HEREDODEGENERESCENTELOR PROGRESIVE ALE ENCEFALULUI

6.1. Probele de ADN în diagnosticarea și profilaxia bolilor ereditare

Până nu demult biologia moleculară nu dispunea de o tehnologie accesibilă de identificare microanalitică și de separare în piese imagistice a genelor ca unități individuale ale eredității. Din această cauză în genetica umană au lipsit metodele directe de investigare a principalului obiect al intereselor sale, a genelor ca atare și a produselor expresiei lor - a ADN-ului și proteinelor individuale.

Grație metodelor de identificare, izolare și studiere a secvențelor de ADN la finele anului 1989 erau deja cartate peste 2000 de secvențe anonime de ADN și 1300 de gene, localizate în anumite regiuni ale cromozomilor. Clonarea a peste 400 de gene responsabile de anumite afecțiuni sau stări patologice a permis aprofundarea cunoștințelor privind structura și organizarea moleculară a genelor și a genomului uman în ansamblu, a trasa căile pentru diagnosticarea premonitorie și prenatală a bolilor ereditare.

Investigațiile genético-moleculare au fost favorizate în mare măsură de succesele biologiei moleculare moderne și ingineriei genice - metodelor de identificare a markerilor genético-moleculari. În această calitate se prezintă secvențele de ADN atât naturale, cât și sintetice, cu funcție cunoscută sau anonime, ca regulă, sub aspect de mostre clonate (sonde ADN), cu ajutorul cărora se pot detecta deosebiri în populații și în familii după trei caracteristici structurale ale fragmentelor omoloage ale genomului: dimensiune, localizare și copiabilitate (McDonald M.E. et al.; Meissen G.J. et al.).

Dezvoltarea acestui mod de abordare a problemei a fost stimulată de aducerea în anii 70 a unor confirmații evidente a ipotezei curente privind singularitatea fiecărui individ uman nu numai sub aspect morfologic și etopsihologic, ci și la nivel genomic și molecular. În primul rând acest fapt a confirmat rezultatele cercetării polimorfismului situsurilor de endoliză endonucleazică (de către enzimele de restricție) a ADN-lui mitocondrial la mamifere și om. Cvazisimultan, cu ocazia studierii genelor globinice,

polimorfismul de restricție a fost pus în evidență și la secvențele irepetabile de ADN ale genomului nuclear uman (Jewett D.L.; Ropers H.H.). Grație acestor relatări a fost elucidat faptul, că polimorfismul molecular poate fi detectat pe radioautografiile separării electroforetice în gel a fragmentelor de restricție ale genomului cu blot-hibridarea ulterioară a acestui ADN cu sonde respective. S-a constatat, că orice fragment de ADN specific, susceptibil la hibridare, poate în condiții propice să prezinte structuri diferite în sectoare omoloage ale ADN-lui genomic la diferiți indivizi, inclusiv la rude. Sub aspectul unor mostre individuale de ADN clonat aceste sonde se prezintă, în fond, drept markeri genetico-moleculari, cu alte cuvinte, drept instrumente de detectare a conexiunii cu niște gene situate adiacent în aceeași regiune a genomului, însă neidentificate încă, care ar putea prezenta un mare interes pentru medicină.

O altă realizare, care a permis să se recurgă la aplicarea secvențelor nucleotidice în calitate de markeri ADN de diagnostic, o constituie posibilitatea de a-i identifica în toate celulele și țesuturile ce conțin ADN, inclusiv în sânge, celulele fibroblaste, lichid amniotic. Secvențele nucleotidice polimorfe se prezintă de asemenea și în calitate de markeri codominanți, ceea ce i scoate pe prim plan în evaluarea diagnosticului, avantajându-i în fața markerilor proteici (serologici), care sunt prezenți doar în sânge și doar în stare dominantă sau recesivă.

Determinarea secvenței nucleotidelor la diverși indivizi și recursul la enzimele de restricție pentru cartarea genomului uman au pus în evidență variabilitatea excepțională a structurilor de ADN. După cum relatează J. Murray et al., genomul uman, în special, secvențele nucleotidice, care nu participă în mod direct la reglajul sau codificarea produselor genelor și nu au expresie fenotipică, comportă mult mai multe variante genetice, decât secvențele la nivel de genă. Rezultatele obținute pentru zonele deja bine studiate ale genomului (globina, albumina, segmentele de ADN cu funcție anonimă din diverși cromozomi), mărturisesc că nivelul variabilității nucleotidice este aproape exponențial superior celui observat în genele structurale care codifică proteinele. Aceasta ne vorbește, că deosebirea dintre cromozomii luați aleatoriu constituie în medie 1/500 - 1/250 nucleotide (heterozigoția echivalează cu 0,001-0,004).

Cel mai exploatat principiu, la care se recurge pentru a determina polimorfismul secvențelor de nucleotide, se bazează pe faptul, că endonucleazele de clasa a doua de restricție bacteriană secționează ADN-ul în anumite situsuri de recunoaștere specifică, perechile cărora sunt situate în proporții de 4:8. Acest polimorfism de restricție este cel mai răspândit tip de polimorfism ADN. Dacă în situsul de recunoaștere pen-

tru o anumită restricțază se produce o mutație punctiformă, enzima nu mai poate identifica situsul său și nu secționează ADN-ul. Fragmentele de restricție ADN (restrictele) diferă ca lungime, din care cauză și polimorfismul se determină după lungimea fragmentelor de restricție. Ele se identifică după mobilitatea diferită și hibridarea Southern. Majoritatea variantelor de ADN după lungimea fragmentelor de restricție sunt dimorfe, alias, comportă două "alele": (+), când este prezent situsul de restricție, și (-), când acesta lipsește. Frecvența variantei polimorfe poate să se modifice pe diapazon de la câteva procente până la limita maximă - 50%.

Un alt tip de polimorfism ADN constă în numărul variat al repetărilor tandem, care au o parte centrală comună din 10-15 perechi de baze ("minisatelii"). Un sector de cromozom poate să comporte un anumit număr de astfel de repetiții. Apariția polimorfismului de acest tip este favorizată de identitatea secvențelor de nucleotide în seturile repetate, ceea ce conduce la deleții și duplicații, apărute de pe urma crossing-overului neomogen. Lungimea fragmentelor de restricție depinde de numărul repetitiv: de exemplu, astfel de segmente hipervariabile de ADN sunt dispuse lângă gena care codifică insulina, și în jurul complexului b-hemoglobinei pe cromozomul 11, precum și pe alți cromozomi. Dat fiind faptul, că acest tip de polimorfism ADN se manifestă în numărul diferit al repetărilor, heterozigoția datorită lui este un fenomen frecvent, iar homozigoția se întâlnește rar. Această proprietate este importantă pentru investigațiile cu markerii ADN și aproape în toate cazurile variantele sunt informative. Pe baza minisatelitului secvenței intronice a mioglobinei A. Jeffreys et al. au preconizat o sondă, care recunoaște ADN-ul hipervariabil. În variații cromozomi umani s-au constatat numeroase sectoare hipervariabile. De remarcat, că exploatând această metodă, fiecare individ din arborele genealogic se deosebește lesne de oricare altul. Perfecționarea ulterioară a acestei metodici va da posibilitatea de a distinge după "amprentele digitale" chiar și rudele.

Folosirea markerilor ADN extinde considerabil posibilitățile teoretice și practice ale cercetărilor privind linkage-ul. În sens practic, orice secvență de ADN liberă de elemente repetitive, poate fi exploatată în calitate de probă pentru detectarea polimorfismului de lungime a fragmentelor de restricție, fragmentele de ADN de dimensiuni corespunzătoare pot fi depistate prin scindarea ADN-lui genomic prin proteine de restricție, însă din cauza multitudinii de dimensiuni și complexității genomului uman izolarea lor fizico-chimică este practic imposibilă. Din acest motiv, izolarea probelor de ADN include procese laborioase de clonare cu formare de vectori accesibili, adică bacteriofagi, plazmide sau cosmide. Vectorii sunt trecuți pe

bacterii, formându-se colonii omogene individuale, din care putem izola secvențe nucleotidice purificate, care și constituie sonde-ADN.

Efectuarea investigațiilor pluriaspectuale privind genomul reprezintă câteva sute, mii sau milioane de vectori recombinanți, care ar constitui o cartotecă mai mult sau mai puțin completă a secvențelor de ADN uman. Numărul de probe, care se izolează în astfel de bănci genetice, este nelimitat și aproape că fiecare probă irepetabilă poate detecta variații în secvențele nucleotidice. Din această cauză este posibilă determinarea markerilor ADN polimorfi pentru fiecare genă concretă. S-a calculat (Hayden M.R. et al.; Murray J.C. et al.; Ropers H.H.), că de la câteva sute la câteva mii de probe de ADN polimorf sunt suficiente pentru descifrarea tuturor cromozomilor umani cu scopul de a detecta gena patologică.

Pe măsura acumulării informației despre cartarea genelor și perfecționarea metodelor genetico-moleculare, marcarea ADN-ului extinde considerabil posibilitățile de diagnostic și pronosticare a afecțiunilor ereditare și cunoaște o răspândire din ce în ce mai largă în practica clinică. Aceste metode nu sunt axate pe depistarea defectului molecular responsabil de tulburările mutaționale. Ele constau în detectarea markerilor cosegregați cu defectul familial. În acest aspect pentru diagnosticare este necesară informația privind faza de lincaj și de detecție heterozigotică (Gilliam T.C. et al.; Hayden M.R. et al.; Smith B. et al.). Parametrii restrânși ai unei familii influențează rezultatele analizei, iar diagnosticarea cazurilor sporadice în absența unor informații despre topografia precisă a genei este imposibilă. Încă o restricție de a aborda linkage-ul cu gena ține de faptul, că orice marker este informativ în funcție de numărul familiilor luate în studiu. Dacă markerul există în două alele diferite ca formă, atunci și genele normale sau patologice ale purtătorilor heterozigoți se markează diferit în aproximativ 50% din cazuri (Gusella J.F. et al.; Mickeg Sm. C.; Myers R.H. et al.). De aici rezultă, că pentru diagnosticarea eficientă markerii cu un număr diferit de alele, sau markerii cu ținte multiple, urmează să fie aplicați în complex. În acest scop se folosesc markeri controlateral limitrofi la defectul genic. Distanțele genetice dintre markeri și genele defective se deduc din frecvența recombinărilor depistate în cadrul examinării unor familii reprezentative mari (Jeffreys A.J. et al.; Rosetelli C. et al.). Aceste nivele sunt relative, însă ele se caracterizează prin intervale de relevanță de diapazon restrâns sau vast în funcție de parametri și informativitatea selecțiunii studiate. Pentru stabilirea unui diagnostic cert sunt necesari markeri aflați în corelație intimă cu nivelul de autenticitate a recombinărilor de 1% sau sub 1% (McDonald M.E. et al.; Mennie M.E. et al.; Saiki R.K et al.). Tatonarea unor astfel

de markeri în joncțiune este extrem de laborioasă și dificilă, fiind uneori irealizabilă din cauza rarității majorității semnalmentelor mendeliene.

Folosind doi markeri diagnostici suficient de informativi cu amplasarea genelor la distanță de 10 cm (10% recombinări) putem obține o precizie diagnostică de 1% (McDonald M.E. et al.; Saiki R.K et al.; Tyler A. et al.). Totodată, doi markeri adiacenți sunt foarte rar informativi simultan, iar riscul recombinării între ei constituie cea mai serioasă problemă, or unul din markeri poate mărturisi despre prezența, iar celălalt despre absența defectului în genă. Din acest motiv este absolut necesar să se cloneze nemijlocit gena defectivă.

Despre tulburările produse de o singură genă privind structura și localizarea ei nu cunoaștem aproape nimic, cu excepția expresiei produsului genelor - fenotipului. Clonarea unei gene izolate constituie un proces foarte delicat și laborios. Detectarea defectului genetic se efectuează cu ajutorul studierii polimorfismului de lungime a fragmentelor de restricție. Localizarea la nivel cromozomal se determină prin cartarea probelor de ADN, folosind hibridarea *in situ* a celulelor somatice sau confruntarea unei gene cu funcție metabolică necunoscută cu fenotipurile tulburărilor genetice deja elucidate (Ropers H.H.; Saiki R.K. et al.; Tyler A. et al.).

Strategia de identificare și clonare a unei gene, a cărei topografie pe cromozom este cunoscută, constă în reducerea segmentului de cromozom ce comportă gena în cauză până la dimensiuni pertinente pentru caracteristica nivelului de ADN, de asemenea în izolarea genei și identificarea expresiei sale aberante sau a anomaliilor induse în țesuturile respective la bolnavi.

Până nu demult astfel de lucrări se efectuau limitat, or, fragmentele izolate erau mult prea lungi pentru a se preta analizei prin metoda de recombinare a ADN-ului. La om 1% din recombinări corespunde distanței fizice de circa 1 mln de perechi de baze azotate, pe când vectorii accesibili pentru clonare necesită fragmente de ADN de cel mult 40 000 - 45 000 p. b.. În ultimul timp s-au obținut anumite performanțe în reducerea dimensiunilor acestor fragmente grație aplicării programelor computerizate. Exploatând electroforeza în gel în câmp pulsatil sau în câmp de inversie, se separă fragmente sub 2 mln p. b., schimbând periodic orientarea câmpului pulsatil. A fost elaborată metoda de izolare a ADN integral din celule, de asemenea au fost descoperite enzime ce secționează fragmente foarte lungi de ADN. Pe aceasta cale a fost cartată gena miostatrofiei Duchenne.

Pentru detectarea și izolarea succesiunilor de distanțe fizice anumite de la markerul concret se aplică metoda "salturilor cromozomale"

(Gusella J. et al.; Ropers H.H.) și se izolează pentru analiza ulterioară "parcelele" necesare.

Clonarea genelor cu expresie necunoscută a funcției biochimice a fost facilitată considerabil de băncile de gene create în ultimii ani (Saiki R.K. et al.). Majoritatea băncilor de acest tip conțin în cartotecă câteva sute de gene. Pentru identificarea specificității genelor porțiunile mici de cromozom ce conțin 10 mln de p.b. și mai puțin, se supun analizei prin metodele de iradiere a celulelor somatice hibride, de transformări genice sau cromozomale, precum și de microdisecție a cromozomilor. În acest sens s-a dovedit a fi informativă și studierea delețiilor mici - cauza primară a numeroaselor sindroame autozomale și celor corelate cu cromozomul X, notamente: tumoarea Wilms, malformațiile genito-urinare, sindromul Prader-Willi etc. (Rosetelli C. et al.; Vogelstern B. et al.).

În incinta locusului miopatiei Duchenne, la marginea brațului scurt al cromozomului X, au fost găsite niște "deleții feminine". Cartarea probelor cu deleții se face cu ajutorul clonării subtracționale și clonelor cosmidelor. S-a dovedit a fi lucrativă metoda de izolare a genelor bazată pe supoziția că succesiunile de ADN se mențin de-a lungul evoluției. Clonele de ADN din băncile de gene se izolează *via screening* prin hibridarea încrucișată a ADN-ului de specii diferite: de om și de animale de laborator. Pe această cale au fost identificate secvențele de ADN în miopia Duchenne, în granulomatoza cronică, de asemenea a fost determinată gena retinoblastomului (Jeffreys A.J. et al.; Ropers H.H.; Rosetelli C. et al.; Saiki R.K. et al.; Vogelstern B. et al.). O altă abordare a problemei se bazează pe detectarea în ADN a unor secvențe CG cu numeroase sectoare promotoare ale genelor, care sunt antrenate în reglajul lor. ADN-ul clonat, care conține succesiuni cu porțiuni promotoare numeroase, se distinge printre alte secvențe cu ajutorul enzimelor speciale de restricție, ce comportă dimere CG. Prin această metodă a fost izolată o genă de testare specifică și s-a intuit succesiunea nucleotidelor în gena fibrozei celulare.

Pentru stabilirea etiologiei și efectuarea diagnosticului sunt necesare nu numai clonarea genei, ci și detecția defectelor structurale și funcționale în secvențele izolate de ADN. Însă identificarea mutației corespunzătoare genei defective ridică mari probleme din cauza numărului impunător de schimburi de nucleotide, care pot să se reflecte într-un polimorfism clinic foarte variat (Murray J.C. et al.; Vogelstern B. et al.). Mutația poate fi detectată nu numai pe porțiunea codantă a genei, ci și în intron sau în secvențele flancante, responsabile de procesul transcripției primare sau reglajului. În acest scop sunt necesare clonarea și descifrarea succesiu-

nilor alelei mutante, constituirea băncii de ADN al bolnavului și izolarea genei defective cu ajutorul unei gene normale în calitate de martor. 5.2.

6.1.1. Particularitățile genetico-moleculare ale BA

Actualmente boala Alzheimer se pretează nozografiei genetice (tab.45)

Tabelul 45. Clasificarea genetică a bolii Alzheimer

Tipul	Cromozomul	Gena
I Familiar tardiv și sporadic, se transmite predispoziția	19	Alela APOE
II Familiar precoce, transmitere autozomal-dominantă	14	Ocultă
III Familiar precoce, transmitere autosomal-dominantă	12	Mutația genei APP
IV Familiar precoce, autosomal-dominant (notificat la etnicii germani de pe Volga)	?	Ocultă
V Variat		

Există cel puțin trei loci, modificările cărora pot condiționa apariția formelor precoce de BA (cu debut sub 60 ani). Cea mai frecventă formă a acestei maladii ține de un locus încă neidentificat, situat pe cromozomul 14. Pe mapamond mai puțin de 20 de pedigriuri comportă una din numeroasele mutații ale genei APP, situată pe cromozomul 21, implicată în maladia dată. O varietate a BA a fost notificată în izolatul etnic al germanilor de pe Volga; ea ține de un locus, a cărui situs poate fi pe orice cromozom, cu excepția 14, 21 și 19.

Cea mai răspândită formă de BA, inclusiv cazurile familiale și sporadice, ține de tulburările survenite într-un locus pe cromozomul 19. La acești subiecți are loc perturbarea genei apolipoproteinei-E4 (gena APOE4; proteina apoE4), ceea ce sporește gradul de predispoziție pentru BA sau constituie un factor de risc de îmbolnăvire. Totodată, preluarea ereditară a APOE2 reduce riscul de BA. Aceste corelații caracterizează succint informațiile genetice referitoare la locusul APOE și la efectele izomorfo-specifice ale expresiei clinice a BA

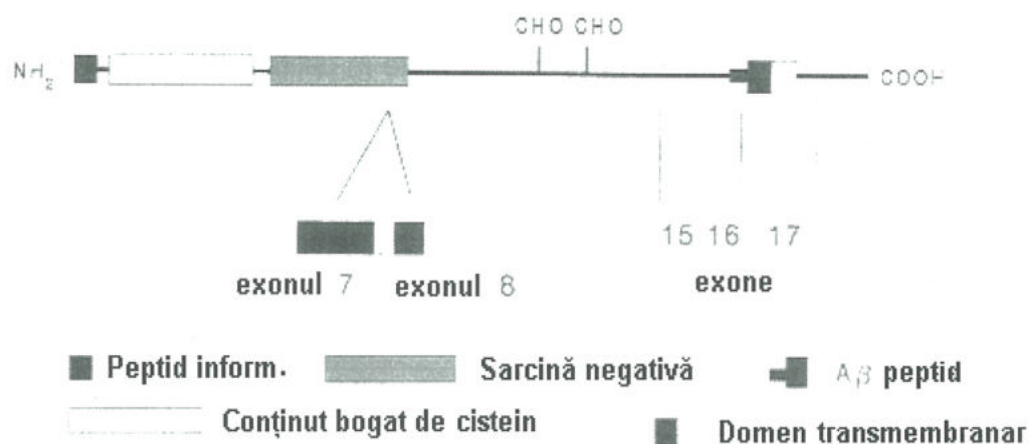


Fig. 18. Structura genei APP

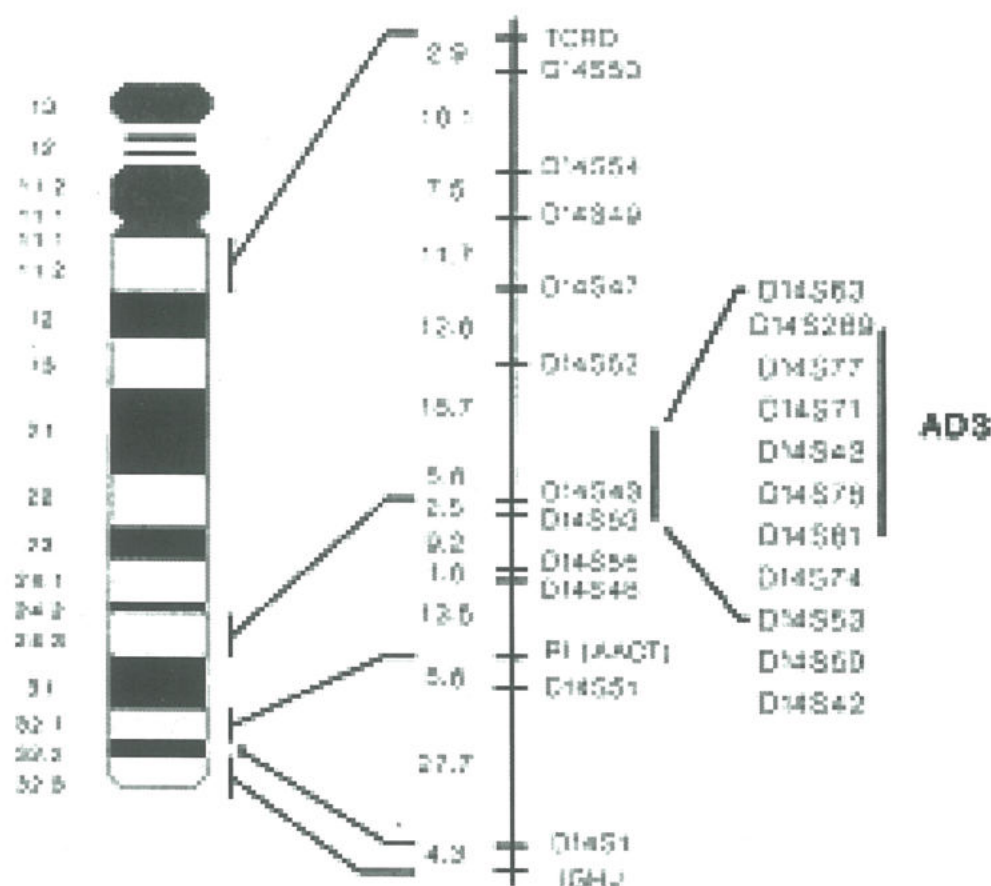


Fig. 19. Regiunea AD3 a cromozomului 14.

BAfm se caracterizează printr-o anumită heterogenitate genetică și se manifestă fie înainte, fie pe parcursul celui de al cincilea deceniu de viață cu transmiterea autosomal-dominantă.

Pentru majoritatea cazurilor al acestei maladii există argumente genetice, care indică asupra modificărilor cauzale pe brațul lung al cromozomului 14 - 14q.

Pentru a preciza tabloul clinic al acestei stări vom caracteriza în continuare simptomele pe exemplul pedigreei L., interesate de această boală, în care există o virtualitate înaltă a prezenței modificărilor pe 14q (indice LOD - 4.89 cu indicator teta 0.0). Investigațiile efectuate de T. Kampe et al. demonstrează omogenitatea fenotipică a linkajelor 14q BAfm (Pedigreea L.). Trăsăturile caracteristice ale acestei afecțiuni sunt: instalarea timpurie a demenței (sub 50 de ani); afazia progredientă precoce, dezvoltarea relativ timpurie a miocloniilor și a convulsiilor generalizate, paratoniei, atrofiei corticale, prezența unor plăci senile difuze și multiple, "glomerulilor" de fibre nervoase, distrofiilor granulovasculare ale neuronilor hipocampului și a angiopatiilor amiloide. Semnele de ordin inferior, cum sunt convulsiile, miocloniile și paratoniile, în cazurile luate în studiu au fost patente. Gradul de manifestare a simptomelor poate exprima gravitatea procesului; ele apar de obicei la etapele avansate ale maladii. În grupul pedigreei luat în studiu era caracteristică instalarea relativ precoce (pe la mijlocul evoluției) a miocloniilor și convulsiilor.

Studiul efectuat permite a realiză o confruntare a manifestărilor în pedigreea L. cu următoarele grupuri ale acestei maladii: BAfm4, BAfm2, grupurile belgiene A și B, grupul SHW, alias BAfm3 și grupul BAfm1. Datele detaliate ale modificărilor morfologice există pentru toate cele șapte grupuri și includ aceleași componente, ca și în grupul pedigreei L. Caracteristicile clinice specifice (debutul precoce, afazia accentuată, convulsiile, miocloniile, paratonia) de asemenea au fost remarcate în patru grupuri: BAfm4, BAfm2, belgiene A și B. Confruntarea tabloului clinic în aceste șapte grupuri sugerează trei argumente clinice de heterogenitate a BAfm-14q. Primo, în 10 cazuri din grupul SHW, confirmate prin necropsie, "nu au existat simptome extrapiramidale, convulsii și mioclonii". Secundo, vârsta medie a debutului afecțiunii a fost mai avansată în două grupuri: SHW /BAfm3 - 18 cazuri (49,8/- 4,84) și BAfm1 - 25 de cazuri (52 +/- 6,23), decât în restul cinci grupuri, în care vârsta medie era de 48 de ani. Terțio, în grupul SHW/BAfm3 s-a constatat o durată medie a maladii de 18 ani, iar în două cazuri bolnavii au atins vârsta de 70 și 68 de ani; în grupul BAfm1 s-a înregistrat debutul afecțiunii la vârsta de 66 de ani, iar vârsta de 70 de ani a fost atinsă cel puțin într-un caz. În restul

moștenit alela APOE 2. Efectul acestei alele mai puțin răspândite, constă în reducerea riscului afecțiunii și în creșterea vârstei de debut al acesteia. Prin cercetări asupra 115 cazuri de BA într-un număr de 243 de cazuri martor, precum și studierea a 150 de bolnavi și 197 de parentali sănătoși din 66 de pedigriuri cu BA Coder et al. au demonstrat caracterul "protector" al alelei APOE 2 (fig. 1). Analizând datele privind raportul BA față de locusul APOE o parte considerabilă (peste 80%) a fost caracterizată fie drept cazuri cu prezența alelei APOE 4, fie drept cazuri cu absența alelei APOE 2. Un efect invers al alelei APOE 2 și APOE 4 constituie un argument serios în favoarea postulatului că APOE are implicație în mecanismul patogenic al BA.

Repartizarea timpului de debut al BA se află în raport direct cu moștenirea anumitor genotipuri de APOE (fig. 1). Aceste date sunt susceptibile să sugereze numeroase concluzii. Primo, din cauza deosebirilor genotipice vârsta medie de debut al afecțiunii oscilează pe diapazon de câteva decenii. Homozigoția APOE determină vârsta medie de debut al afecțiunii până la vârsta de 70 de ani. Dacă fig. 1 ar reflecta datele epidemiologice într-o variantă succintă, fără a se referi la BA tardivă, spre a evita imixtiunea efectului încă incert al cromozomului 14, vârsta medie de debut al afecțiunii nu ar atinge nici 60 de ani. Această vârstă este întrucâtva inferioară vârstei de debut al afecțiunii în prezența alelei APOE 4/4. În baza unor observări numeroase de BA precoce, ținând de alela APOE 4, maladia poate să se instaleze la termene tot atât de precoce. Limita superioară de debut al afecțiunii în prezența alelei APOE 2/3 este de peste 90 de ani.

Secundo, toți subiecții comportă un anumit risc de BA. Raportând datele crononografice ale BA la alela APOE 2/3, am putea extrapola instalarea ei virtuală la o vârstă de circa 130 de ani. Firește, în asemenea circumstanțe este imposibil să se elaboreze un test specific care ar pune în evidență subiecții dispensați de riscul instalării BA. Un scop diagnostic mai argumentat poate fi determinarea precisă a manifestărilor fenotipice în asociere cu datele referitoare la APOE, mai ales în cazurile, în care există efecte adverse severe ale terapiei medicamentoase, care are sens doar în grupurile de risc. Genotipul APOE de asemenea influențează vârsta de demarare a afecțiunii în numeroase pedigree cu mutații APP, responsabile de BA precoce.

Analiza fenotipului APOE pare să explice unele variații neuropatologice observate la anumiți subiecți cu BA. Anticorpii antiapoE sunt imunoreactivi față de plăcile amiloide, depozitele de amiloid în vase și aglomerările neurofibrilare la bolnavii cu BA. La subiecții apoe4-

homozigoți există plăci amiloide imunoreactive mai dense și mai extinse decât la pacienții homozigoți pentru alela APOE 3/3. Aceste date î-și găsesc explicarea experimentală *in vitro*, în care apoE4 asociază peptidul Ab mai repede, decât apoE3, corelând astfel cu datele neuropatologice. Asadar, gradul de manifestare a depozitelor Ab se află în raport cu genotipul APOE și nu depinde de gravitatea afecțiunii. În plus, s-a constatat o corelație între depozitele de peptid Ab și transmiterea ereditară a APOE 4 în etapele tradive ale sindromului Down.

Printre semnele precoce imunofluorescența vizualizează aglomerări neurofibrilare intracelulare. APOE se constată în neuroni, o parte mică a cărora conține aglomerări neurofibrilare. În absența unor dovezi preliminare a sintezei de apoE în neuroni, localizarea intraneuronală a apoE se consideră drept un fenomen excepțional și necesită investigații ulterioare. Examinând 24 de pacienți cu BA cu genotipuri apoE diferite, imunoreactivitatea apoE în neuronii granulari ai hipocampului s-a manifestat la toți pacienții. Reactivitatea imună a neuronilor hipocampului față de anticorpii anti-apoE s-a înregistrat în toate 7 cazuri de boală Parkinson, la numeroși pacienți cu diverse afecțiuni neurodegenerative și la 2 subiecți martori din 6 aleși după criteriul de vârstă, la care nu au fost diagnosticate afecțiuni ale encefalului. Asadar, reactivitatea imună a neuronilor hipocampului față de apoE nu este specifică pentru BA, însă poate fi observată în asocieră cu alte afecțiuni neurodegenerative, precum și în cazurile asimptomatice din lotul martor. Cercetările ultramicroscopice ale encefalului uman și simian au confirmat localizarea imunoreactivității apoE în citoplasmă. Askanas et al. au notificat recent niște structuri filamentare spiralate pare la oameni pe fundal de miozită cu incluziuni. Aceste structuri manifestau reactivitate imună față de anticorpi atât pentru peptidul *tau*, cât și pentru apoE, care s-au constatat în citoplasma miocitelor striate la suferinzii de această maladie. Obținerea culturii primare de miocite striate favorizează studiul formațiunilor de tipul filamentelor spiralate pare și metabolismului apoE. Cercetările acestor culturi ar putea elucidă etapele inițiale de constituire a acestor formațiuni și metabolismul apoE. Au apărut numeroase investigații ale mecanismelor genetice de transmitere ereditară a incluziunilor în miocitele striate umane. Este probabil, ca aceste investigații să faciliteze înțelegerea patogeniei BA.

Se discută ipoteza, conform căreia una din funcțiile apoE ar consta în favorizarea restabilirii și conservării structurii tubulare și a integrității corpului celulelor nervoase. Datele obținute prin hibridare *in situ* sugerează că ARNm apoE este inactivă în neuroni, deși această metoda este mai puțin sensibilă pentru analiza cantităților mici de ARN față de microscopie

pie imuno-electronică pentru determinarea localizării proteinelor (cum am putea interpreta prezența unor granule puține la număr pe fundalul general?). Chiar în cazul în care cantitățile minime de apoE nu pot fi sintetizate în neuron (deși aceasta ar satisface ipoteza discutată), totuși, tranzitul apoE prin membrana neuronală are loc cu participarea unor mecanisme puțin elucidate ale transportului neuronal. Pentru neuroni mecanismul de transportare endosomală nu a fost studiat suficient. Probabil că diverse endosome din interiorul neuronilor indivizibili cu viață lungă comportă mecanisme specifice, care asigură aportul unor cantități infime de nutrienți extraneuronali. Noi am demonstrat *in vitro*, că apoE asociază peptidul *tau* fosforilat sub formă de complex dodecilsulfat de sodiu stabil în cazurile în care peptidul *tau* nu poate fi asociat de apoE4. Nici apoE3, nici apoE4 nu asociază peptidul *tau* fosforilat. Asocierea apoE3 cu moleculele *tau* se produce în regiunea sectoarelor repetitive ale microtubulilor. Deși două din cele patru sectoare de asociere a microtubulilor conțin câte un radical de cisteină, studiul inițial cu sectoare repetitive sintetice de peptide a demonstrat, că asocierea apoE3 nu depinde de formarea catenelor disulfidice. apoE 3 manifestă caracteristici similare de afinitate și cu sectoarele asociabile ale microtubulilor *MAP2c* cu altă proteină, prezentă pe microtubuli. Pe cât se pare, apoE 3 (și apoE 2) apără peptidul *tau* de constituirea unei spirale pare de microfilamente înainte de momentul interrelației cu *tubulina b* în cadrul conservării îndelungate a structurii microtubulilor corpului celulei nervoase și restabilirii sale. Neuronii sunt adaptați la activitatea vitală pe parcursul multor ani. O eficiență mai mică de conservare a integrității sistemului endocitoplasmatic al terminațiilor microtubulilor, care conduce, probabil, la creșterea proporțională a tendinței la constituirea formațiunii spiralate pare a filamentelor, poate precipita pieirea celulei nervoase. Actualmente dispunem de puține mărturii privind escaladarea fenomenelor în acest proces. Probabil, că conservarea neadecvată a structurilor capetelor proximale ale microtubulilor poate conduce la tulburarea tranzitului și nutriției neuronale.

Nu este clar nici dacă constituirea filamentelor pare se produce înainte sau după hiperfosforilarea peptidului *tau*. Formarea aglomerărilor neurofibrilare poate, deci, fi o urmare a tulburării metabolismului intraneuronal, presemnalizând pieirea celulei. Prin urmare, aglomerările de neurofibrile pot fi observate în demențe și în alte simptome clinice ale afecțiunii cu leziuni celulare în alte țesuturi, pe fundalul cărora aceste semnalmente nu sunt, în mod obligator, o cauză a deperdiției celulare. Faptul, că apoE3 (și apoE 2) se atașează la sectoarele de asociere ale microtubulilor *MAP2c* similar asocierii cu peptidul *tau*, sugerează ideea,

că funcția de protecție a apoE3 (și apoE 2) este similară pentru *MAP2c* și peptidul *tau*, exceptând doar faptul că în procesul mediat *tau* se produce formarea aglomerărilor neurofibrilare, iar în *MAP2c* aceasta lipsește. Până în prezent nu este clar dacă în pieirea neuronului sunt incriminate tulburarea structurii porțiunilor proximale ale microtubulilor sau invadarea celulei cu aglomerări de neurofibrile. Datele obținute experimental prin cultivarea țesuturilor și pe animale transgenice izomorfo-specifice pot fi utilizate în stabilirea ordinii de escaladare a jaloanelor patogenetice și în evidențierea factorilor ce favorizează evoluția ei.

Astăzi cunoaștem puțin despre procesele ce țin de tranzitul transmembranal al proteinelor în neuroni. De exemplu, majoritatea investigațiilor privind alte celule își concentrează atenția asupra destinului metabolic al proteinelor asociate la membrană, de exemplu, receptorul lipoproteinelor de densitate mică. "Destinul" liganzilor în interiorul celulei, asociați specifici cu receptorii de asemenea este puțin studiat nu numai pentru neuroni, ci și pentru alte tipuri de celule. Prin urmare, mecanismul tranzitului de apoE în citoplasma neuronului mai urmează să fie elucidat. Însă datele furnizate de electronmicroscopia imună demonstrează cu certitudine prezența apoE în interiorul citoplasmei neuronului. Nu există celule mai diferențiate decât neuronii. Este știut, că numeroase proteine importante de transport au numeroase izomorfe caracteristice pentru celulele nervoase. Aceste date au, probabil, un rol definitoriu în direcționarea noilor investigații în patogenia numeroaselor patologii neurologice, în cadrul cărora se constată deperdiție selectivă de neuroni.

Se propune un model, care explică creșterea frecvenței instalării BA prin preluarea ereditară a alelei APOE4. ApoE3 (și/sau apoE2) au un rol de protecție prin asocierea și blocarea peptidului *tau* liber și *MAP2c*, deci ele pot participa la stabilizarea microtubulilor în corpul neuronului. Formarea aglomerărilor de neurofibrile constituie, probabil, un factor vulnerant, care este, pe cât se pare, contracarat prin reducerea vitezei de fosforilare sau de încetinirea constituirii filamentelor spiralate. În prezent se studiază corelația apoE-specifică cu peptidul *tau* și *tubulina b*, cinetica inițială a fosforilării peptidului *tau* *in vitro* și *in vivo*, precum și tranzitul intracelular al apoE în numeroase sisteme celulare experimentale. Investigațiile ulterioare ale APOE ar putea pune în evidență rolul acestui substrat în funcționarea encefalului și rolul ei în etiologia BA.

6.2. Particularitățile genético-moleculare ale coreei cronice Huntington

Pentru analiza substratului genético-molecular al CCH este necesar a lua în considerație câteva particularități de patogenie, manifestare și evoluție clinică a afecțiunilor.

CCH este de tip ereditar autozomal-dominant, cu penetranță 100%, din care cauză riscul transmiterii genei defecte constituie 50%. Diapazonul vast al semnelor clinice, gradul de manifestare a simptomaticei, vârsta de debut și evoluția afecțiunii determină polimorfismul său fenotipic (Bloch M. et al.; Faley P. et al.; Huggins M. et al.). Cauzele ce condiționează un spectru atât de vast al produselor expresate ale genei defecte rămân încă puțin elucidate. Prin investigațiile întreprinse în ultimii ani s-a demonstrat, că manifestările clinice ale CCH sunt influențate de factori foarte variați: stres, vârsta părinților, linia de transmitere a afecțiunii, vârsta de debut (Hayden M.R.; Huggins M. et al.; Myers R.H. et al.). Pe lângă polimorfismul dintre familii, în CCH se manifestă net și polimorfismul intrafamilial, cu alte cuvinte, este evidentă heterogenitatea afecțiunii. Posibilitatea existenței în cadrul unei afecțiuni a unor forme fenotipice separate poate fi condiționată fie de cauzele etiologice, fie de efectele modificatoare a unei serii de factori pe un substrat etiologic unic.

Surprinde fenomenul constat recent, că în cadrul unor astfel de caracteristici cum sunt: vârsta debutului afecțiunii, gradul de severitate a procesului patologic, subiecții homozigoți pentru gena CCH, nu se disting practic de probanzii heterozigoți la aceeași genă. Importă de asemenea și faptul demonstrat privind lipsa sau lentoarea mutației *de novo* în locusul genei defecte, care constituie expresia fenotipului CCH.

În opinia noastră prezintă interes ipoteza, conform căreia la baza polimorfismului clinic al CCH rezidă fie diverse mutații ale uneia și aceleiași gene, fie existența unor mutații în diverse gene.

În pofida investigațiilor perseverente pe parcursul anilor, astăzi noi dispunem doar de câteva fapte autentice susceptibile să elucideze patogenia CCH, structura genei afectate și principalul ei defect biochimic. Structura genei CCH rămâne încă neelucidată, însă succesiunile de ADN adiacente sunt studiate în detalii. Faptul a fost favorizat de lucrările clasice ale lui J. Gusella et al., care în 1983 au identificat fragmentul G-8 de ADN, linkat intim la gena CCH. Ulterior fragmentul G-8 a fost cartat în porțiunea terminală a brațului scurt al cromozomului și în zona 4p16. Fragmentul G-8 de ADN (în clasificarea internațională acestui sector i s-a atribuit indicele D4S10) determină locusul genetic polimorf, aflat la o distanță de

sub 4 centimorganide de la gena CCH. Aceasta înseamnă, că posibilitatea stabilirii unui diagnostic cert în stadiu preclinic, folosind locii polimorfi din această zonă, constituie 96% (Gilliam T.C. et al.; Gusella J.F. et al.).

Au fost descriși și alți markeri atașați intim la gena CCH (tab. 46). Identificarea unor noi markeri ADN în proximitatea genei defective are drept scop determinarea localizării precise și structurii genei CCH, sporirea preciziei diagnosticului în stadiul preclinic al afecțiunii până la 100% (Gusella J.F. et al.; Pohl T.M. et al.; Smith B. et al.; Whaley W.L. et al.).

Conform rezultatelor investigațiilor recente (Smith B. et al.; Youngman S. et al.), gena CCH se localizează pe brațul scurt al cromozomului 4, în sectorul citogenetic terminal 4p16.3, între markerul ADN D4S10 și telomer. Au fost semnalăți doi markeri ADN suplimentari: D4S43 într-un locus din 108 Kb (kilobaze) de ADN clonat și D4S95 - un locus cu înalt polimorfism, distal de D4S10, atașați intim la gena CCH. Cu ajutorul unor substraturi de culturi somatice hibride cultivate special a fost izolat clusterul locusului D4S98/S113/S114 și s-a demonstrat posibilitatea localizării genei respective distal de acești markeri în limitele unei zone terminale mici 4p16.3. Cartarea de restricție ulterioară utilizând electroforeza în gel în câmp pulsatil a pus în evidență trei mari segmente de ADN, care probabil, constituie cea mai mare parte a 4p16.3.

Tabelul 46: Registrul markerilor ADN linkați intim cu gena CCH și restricțiile necesare pentru evidențierea polimorfismului ADN după lungimea fragmentelor rezultate

Nr. ord.	Markerul ADN	Restricțaza	Autorii
1.	D4S10, pK082	HindIII	
2.	pK083	EcoRI	
3.	R7	BglI	Gusella J. et al.
4.	D4S95; pBS674E-c	HindIII, TaqI	Wasmuth J. et al. Smith B. et al.
5.	D4S43; C4H	MspI, BclI	
6.	LCD2	Sau96	Gilliam T. et al.
7.	pXP500	MspI	
8.	pKP1.65	BglI	
9.	D4S113; p337	StuI	Whaley W. et al.
10.	D4S114; p312	SacI	Whaley W. et al. Smith B. et al.
11.	D4S96; pBS678	MspI	Smith B. et al.
12.	D4S115; p252.3	PstI	Pohl T. et al.
13.	D4S111; p157.9	PstI, BglI, BclI	Pohl T. et al.
14.	D4S90; D5	HincII; StuI	Youngman S. Et al.

Fragmentul terminal 4p16.3 al brațului scurt din cromozomul 4 ocupă circa 3/8 din lungimea citogenetică a cromozomului. Prin metoda analizei genetice de hibridare a celulelor somatice la nivelul acestui segment au fost puși în evidență trei loci de markeri ADN: D4S10, D4S95 și D4S43. D4S10 constituie un marker *sui generis* linkat cu gena CCH și este pus în evidență de o clonă anonimă a fagului G-8. D4S95 și D4S43 constituie niște loci polimorfi multialeli situați distal de D4S10 în proximitate nemijlocită cu gena CCH. Tustrei loci au fost cartografiați în fragmentul proximal 4p16.3. D4S10 în câmp pulsatil pe agar se detectează în clasterul dispus în proximitatea centromerului (segmentul 1) al hărții 4p16.3. Ceilalți doi markeri au fost puși în evidență într-un diapazon de la 700 la 900 kilobaze în clasterul următor și constituie segmentul 2. Acest segment se întinde de-a lungul clivajului în deleția interstițială, care separă porțiunea distală și proximală a 4p16.3. Porțiunea distală a segmentului 2 include câteva clone *Not J linking* și două probe de ADN evidențiate separat, situate la o distanță de 150 kilobaze. Deși probele individuale din această porțiune au fost notificate anterior prin denumiri separate ale locilor: D4S98, D4S113 și D4S114, acestea, conform viziunii lui W. Whaley et al., pot fi haplotipizate ca un marker unitar D4S98/D4S114/D4S113. Fragmentul distal restant al 4p16.3 reprezintă segmentul 3, de circa 150 kilobaze. El comportă câțiva loci, inclusiv D2S11 și D4S115, reprezentați de clone *Not J linking* separate, precum și D4S96 și D4S90 evidențiate cu ajutorul unor clone fagale anonime. Markerii ADN D4S11, D4S115, D4S43 și D4S95 se caracterizează prin polimorfism multialelic determinat de o serie de restrictaze și se prezintă deosebit de informative în analiza linkage-ului.

De detectarea localizării genei CCH depinde în mare măsură definitivarea și precizarea hărții genetice a segmentului 4p16.3, stabilirea limitelor markerilor ADN și genei CCH. În acest scop în diverse laboratoare în baza studiului unor familii relevante se întreprinde analiza multiloculară (polilinker) a raportului genei CCH cu fiecare marker ADN ce determină un locus concret. Analiza trilinker (triloculară) a recombinării cu ajutorul markerului RAFIPI a pus în evidență că gena afecțiunii este situată distal de D4S10. Stabilirea distanței de 5,6 centimorganide dintre locusul telomeric ADN și D4S10 presupune posibilitatea flancării celor mai distali markeri cu gena CCH.

Analiza raporturilor markerilor ADN D4S43/S95 cu gena CCH inițial nu a pus în evidență recombinări. Aceasta ar însemna că gena afectată este, probabil, localizată la o distanță de 1,5 centimorganide de markerii luați ca reper. Însă ulterior a fost depistată o recombinare între D4S43 și

gena CCH. Au fost semnalate două cazuri de recombinare a D4S43 cu gena CCH. De pe urma acestui fapt a fost lansată supoziția că gena ar fi situată distal de D4S98/S114/S113 și D4S96/S115/S111, în porțiunea cea mai terminală a 4p16.3. În lucrarea citată nici unul din cazuri nu a fost relevant în sensul recombinării CCH cu markerul D4S90, lăsând o parte din segmentul 3 situat distal de D4S11 și o regiune nedefinită 4p16.3 a telomerului până la segmentul 3 în calitate de situsuri potențiale ale defectului. Conform datelor furnizate de C. Robbins et al., markerii ADN sunt situați la nivelul segmentului 4p16.3 în următoarea succesiune: D4S62 - D4S10 - D4S95 - gena CCH. Prin metoda hibridării celulelor somatice s-a constatat că D4S90 este situat mai telomeric în raport cu markerul D4S95 și, probabil, cu gena CCH.

Alți cercetători, analizând coraporturile genetice, au constatat că markerul D4S95 este situat mai aproape de gena CCH (Smith B. et al.; Wosmuth I.J. et al.). Analiza subiecților, la care s-a pus în evidență recombinarea dintre markerii D4S10, D4S95 și gena CCH, mărturisesc despre poziția telomerică a genei în raport cu D4S95 și sugerează următoarea succesiune: D4S62 - D4S10 - D4S95 - gena CCH. Pornind de la alt marker - D4S62 - dispus proximal în raport cu D4S10 succesiunea markerilor ADN pe acest segment s-ar prezenta precum urmează: D4S62 - D4S10 - D4S95 - gena CCH. Prin studii paralele, utilizând metoda hibridării celulelor somatice, s-a constatat poziția telomerică a markerului D4S90 în raport cu D4S95 și următoarea succesiune la nivelul 4p16.3: D4S62 - D4S10 - D4S95 - D4S90 - gena CCH. Intervalele de relevanță relativ restrânse ale valorilor recombinative ale markerilor ADN și dimensiunea mică a porțiunii studiate fac să se presupună că gena defectivă este situată la nivelul segmentului 4p16.3 în porțiunea lui telomerică (Adam S. et al.; Robbins C. et al.). Monitorizarea segregării genei defective în reperele relevante cu diverși loci markeri, ce recombinează cu această zonă, ridică probleme complicate, care mai rămân să fie soluționate. Se știe, însă, că numărul global de recombinări se reduce considerabil pe măsura restricției intervalului ce comportă gena.

Performanțele în determinarea localizării precise a genei CCH sunt fructul unei ample colaborări în studierea acestei entități nozologice (McDonald M.E. et al.). Figura 19 ilustrează harta anatomiei genetice a brațului scurt al cromozomului 4. Ea sugerează localizarea presumptivă a genei CCH, indică poziția precisă a unor markeri ADN cunoscuți: D4S62 - D4S10 - D4S95 - D4S43 - D4S98/S113/S114 - D4S96 /S111 - S12 - D4S90 - gena CCH. Totodată ea indică direcțiile investigațiilor ulterioare pentru stabilirea locusului genei CCH la nivelul segmentului 4p16.3.

Deși studiul localizării genei în cauză și a markerilor ADN a înregistrat anumite succese, informațiile privind structura și caracteristica funcțională a genei CCH sunt sumare.

O relatare deosebit de importantă în acest sens se conține în lucrarea lui M. Hayden et al.. Autorii au pus în evidență un marker ADN - D4S62 - localizat proximal în raport cu D4S10, prin cross-hibridarea genei dintr-o bancă de ADN simian. Studiind succesiunile perechilor de nucleotide ale acestui marker, s-au obținut rezultate identice cu succesiunile perechilor nucleotidice ale acestui locus la șobolan, maimuță și om, ceea ce mărturisește că această succesiune și-a conservat identitatea pe o perioadă de timp de peste 50 mln ani. O succesiune similară a fost depistată la drosofila și la nematode (circa 750 mln - 1 mlrd de ani), ceea ce prezintă un interes deosebit sub aspect filogenetic. Alte succesiuni de ADN inclusiv oncogenele și genele homeotipice de asemenea respectă o omogenitate similară și sugerează prezența unei arheoproteine. S-a demonstrat că același tip de conservare a informației este caracteristic pentru gena *b-amiloidului* - o proteină implicată în boala Alzheimer ereditară. În opinia autorilor (Hayden M.R. et al.) putem presupune, că succesiunile de perechi de nucleotide în ADN reprezintă o genă care joacă un rol important fie în metabolismul celulelor, fie în diferențierea lor. Succesiunea de perechi nucleotidice ale genei CCH nu este cunoscută, însă rezultatele menționate mai sus constituie o primă demonstrare a structurii ADN în zona genei defective.

Firește, numeroase probleme de patogenie a CCH î-și vor găși răspunsul după precizarea structurii intime a genei afectate. Însă până astăzi nu este clară corelația genei CCH cu diversitatea de mare anvergură a expresiilor sale clinice. Nu este clar dacă mutația se produce conform fenotipului CCH în una și aceeași genă la diverse familii sau în proces sunt antrenate și alte gene din fragmentul 4p16.3. Dacă acceptăm analogia cu gena miodistrofiei Duchenne, am putea intui că, în virtutea dimensiunii mari a genei defectate, ea comportă diverse mutații punctiforme, dispersate pe ansamblul său sau doar pe un fragment chiar în cadrul uneia și aceleiași familii. Această ipoteză ar putea să explice unele manifestări ale polimorfismului clinic. În literatura de specialitate a fost luată în deliberare supoziția că ar exista un cromozom 4 cu structură modificată congenital, din care cauză se produce distopia genei spre partea proximală a cromozomului. Nu este exclus, că, pe lângă segmentul 4p16.3, și alți loci ar fi susceptibili de mutație după fenotipul CCH, însă M. Mac-Donald et al. consideră, că astfel de alterații sunt mai verosimile în genele funcționale și, probabil, linkate evolutiv. Conform opiniei acestor autori, localizarea

precisă a genei CCH pe cromozomul 4 este indiscutabilă, iar dificultățile existente în identificarea markerului flancant al afecțiunii țin de translocarea citogenetică neechilibrată, care se vrea remarcată pentru a constitui obiectul unor investigații ulterioare.

În epilogia datelor literare privind cartografierea genei CCH putem menționa următoarele: localizarea precisă a genei de interes până astăzi nu este clarificată; cea mai verosimilă localizare este cromozomul 4, segmentul lui telomeric, fragmentul 4p16.3; cei mai apropiați de genă markeri ADN sunt D4S95 și D4S90. Însă datele factologice de care dispunem nu explică ilativ diapazonul vast al polimorfismului clinic intra- și interfamilial, nu elucidează numeroase aspecte ale patogeniei afecțiunii. Nu s-a stabilit, dacă mutația care exprimă fenotipul CCH interesează o singură genă la nivelul segmentului 4p16.3 de la o familie la alta, sau gene diferite. Se impune supoziția că gena de interes este de mari dimensiuni și că sunt posibile mutații în diferite zone ale sale, în proces antrenându-se diferite succesiuni nucleotidice. Nu este strict topografiat markerul ce flanchează gena, punctul de delimitare al său de la porțiunea telomerică a cromozomului 4.

Identificarea markerilor ADN linkați intim cu gena CCH pe brațul scurt al cromozomului 4 a făcut posibilă testarea de pronostic al evoluției CCH. Primul marker ADN identificat de J. Gusella et al. se află la o distanță de sub 4 centimorganide de gena CCH (circa 4 mln de perechi de baze azotate). Utilizat în testarea subiecților din lotul de risc, acest marker asigură în 96% din cazuri stabilirea cu certitudine a prezenței sau absenței genei cu defect. Acest fapt se explică prin recombinările posibile în timpul crossing-overului dintre markerul ADN și gena de interes. Grație descoperirii markerilor de diagnostic au apărut perspective largi de a aprofunda investigațiile și de a spori autenticitatea rezultatelor testării până la 99-100%. De exemplu, markerul D4S95 constituie un locus foarte polimorf de ADN, care până în prezent în probele de tipizare nu a manifestat tendințe de recombinare cu gena CCH. Autenticitatea rezultatelor obținute prin această analiză echivalează cu 99%. Totodată, exploatarea markerului D4S62 furnizează 6% recombinări, deci valoarea informativă a rezultatelor testării constituie 94%. Pentru a ridica nivelul de certitudine a pronosticului autorii propun aplicarea asociată a sondelor ADN D4S62 și D4S10. Experiența acumulată în aplicarea diferiților markeri ADN în diagnosticul premonitoriu al CCH sugerează utilitatea și succesiunea folosirii acestor sonde. J. Brandt et al. recomandă folosirea markerilor în următoarea succesiune: inițial se testează cu sonda D4S95, apoi, pe măsura necesității, cu D4S43, D4S10. În caz de rezultate negative se

recomandă a recurge la alți markeri ADN. Pentru testarea calitativă este importantă și selecția restrictazelor.

Numărul de restrictaze aplicate determină spectrul polimorfismului de ADN după lungimea de restricție, ceea ce de asemenea contribuie la creșterea certitudinii testului de pronostic. K. Ikuro și K. Ichiro în zona locusului G-8 (4PS10) au pus în evidență 3 tipuri de polimorfism de ADN după lungimea restricției cu restrictazele EcoR-I și Hind-III. Dimensiunile alelelor constituiau 17,5 și 15 kilobaze, 4,9 și 3,7 kilobaze și 14,5 și 9,1 kilobaze. Linkage-ul dintre locusul G-8 și gena CCH se afla la o distanță de 4 centimorganide. Tipurile haploide de ADN în regiunea sondei G-8 au fost notificate în detalii de J. Gusella și J. Martin, fiind desemnate prin A, B, C și D.

Testarea ADN deschide noi posibilități de diagnosticare a CCH și în perioada prenatală (Bloch M. et al.; Fahy M. et al.; Hamos J.E. et al.; 264). Principiile diagnosticului prenatal al CCH folosind sonde de ADN au fost notificate în 1986 în laboratorul condus de P. Harpers. Testul poate fi aplicat în perioada primului trimestru de sarcină în cazurile în care tatăl sau mama sunt bolnavi de CCH sau sunt purtători ai genei cu risc sporit de îmbolnăvire (96-100%).

Efectuarea acestui examen are sens doar cu condiția că familia luată în studiu să fie relevantă sub acest aspect și ca în pedigriu să existe părinți bolnavi (se are în vedere bunicul sau bunica viitorului copil). Inițial pentru părinți și parentalii se efectuează tipizarea și determinarea tipurilor haploide, se alege cea mai informativă sondă ADN. Ulterior diagnosticul parental se efectuează prin analiza probelor de ADN izolate din vilozitățile corionului în primul trimestru de sarcină. În cazul în care embrionul este purtătorul unei gene de CCH cu risc alert (96-100%) de îmbolnăvire se propune întreruperea sarcinii.

Literatura de specialitate ne furnizează câteva relatări privind folosirea diagnosticului cu sonde ADN în testarea prenatală pentru CCH (Hammer J. et al.; Harper P.S.; Hayden M.R. et al.; McIntosh I. et al.; Quarrell O.W.J. et al.). J. Hammer et al. relatează rezultatele aplicării diagnosticului ADN în 4 familii cu CCH. În una din familii testarea efectuată a evidențiat un grad alert de risc CCH pentru făt, din care cauză în săptămâna a 12-a de gestație s-a recurs la avort medical. În a doua familie diagnosticul ADN a constatat, că în cazul unei eventuale sarcini, fătul, care va moșteni alela maternă A/2, va fi expus unui risc de CCH de 50%, iar dacă va moșteni alela A/1, pronosticul va fi favorabil (certitudine 96%). Autorii menționează posibilitatea testării ADN-ului în perioada prenatală la un cerc mai vast de subiecți, care o necesită, doar în

prezența unui număr suficient de parentali în viață sau a unei bănci de ADN. I. Mc Intosh et al. menționează, că una din problemele ridicate de folosirea sondelor ADN în perioada prenatală constă în timpul necesar pentru analiza completă folosind metoda curentă de blot-hibridare după Southern. La modul optativ persoanele cu risc pot fi inițiate chiar până la concepția unui copil în informativitatea testului prenatal de excludere a eventualității bolii CCH. Autorii au consultat o femeie, mama căreia avea CCH. Cu câteva luni înainte de conceperea unui copil probandul a fost informat despre posibilitățile testării ADN și despre autenticitatea rezultatelor în perioada prenatală. Analiza ADN a confirmat riscul alert (96%) de portaj al genei CCH și părinții au decis să întrerupă sarcina.

Markerul ADN G-8 (4PS10), pus în evidență în 1983 de J. Gusella et al., linkat intim cu gena CCH, a deschis epoca în studierea bazelor genetico-moleculare ale CCH. Coreea cronică Huntington a devenit primul exemplu în istoria studierii bolilor ereditare cu defect biochimic ocult prin cartografierea genei și detectarea markerilor ADN linkați indisolubil de ea. Evenimentul a instigat interesul cercetătorilor din diferite țări ale lumii față de problemă și a impulsionat noi investigații în domeniu.

Deși bazele metodologice ale diagnosticului cu sonde ADN sunt elaborate, în practica clinică aplicarea lor curentă este limitată în mare măsură de dificultățile tehnice. Aceasta se referă, în primul rând, la lipsa unor familii relevante, ceea ce dificiliază analiza pe verticală și face imposibilă urmărirea eredității markerilor ADN linkați cu gena de interes din generație în generație, precum și lipsa registrelor și băncilor de ADN prelevat de la bolnavi și de la parentalii sănătoși. Una din restricțiile din calea efectuării preclinice și prenatale a diagnosticului este impusă de timpul necesar pentru testare. Metoda de polimerizare în lanț permite a efectua analiza doar în câteva ore, fără a se recurge la blotting după Southern. Însă în literatură există informații privind structura doar a unei perechi de primeri necesari pentru realizarea acestei tehnici. Firește, lărgirea numărului de primeri disponibili deschide o vastă perspectivă în efectuarea acestor investigații și reduce considerabil cheltuielile economice.

Actul de testare preclinică a ADN-ului la subiecți pentru lipsa sau portajul genei CCH are anumite tangențe de ordin etic, moral, juridic și social (Farrer C.A.; Hayden M.R.; Huggins M. et al.; 264). Este știut, că CCH este însoțită de modificări brutale în sfera intelectual – mneștică și, mai ales, emoțional-volitivă. Modificările emoțional-volitivă se manifestă prin depresii, anxietate, sentimente de angoasă și culpă; toate acestea se răsfrâng și asupra celorlalți membri ai familiei (Hayden M.R.). Deseori

are lor întreruperea relațiilor parentale și familiale, iar nivelul suicidului printre bolnavii cu CCH este superior indicelui mediu pentru populația dată. Unii subiecți informați despre riscul expectativ de CCH, în cotidian sunt obsedați de frica că boala va demara și, din cauza stării de autoabandon, adoptă uneori decizii neadecvate privind constituirea și planificarea familiei, finanțelor, carierei.

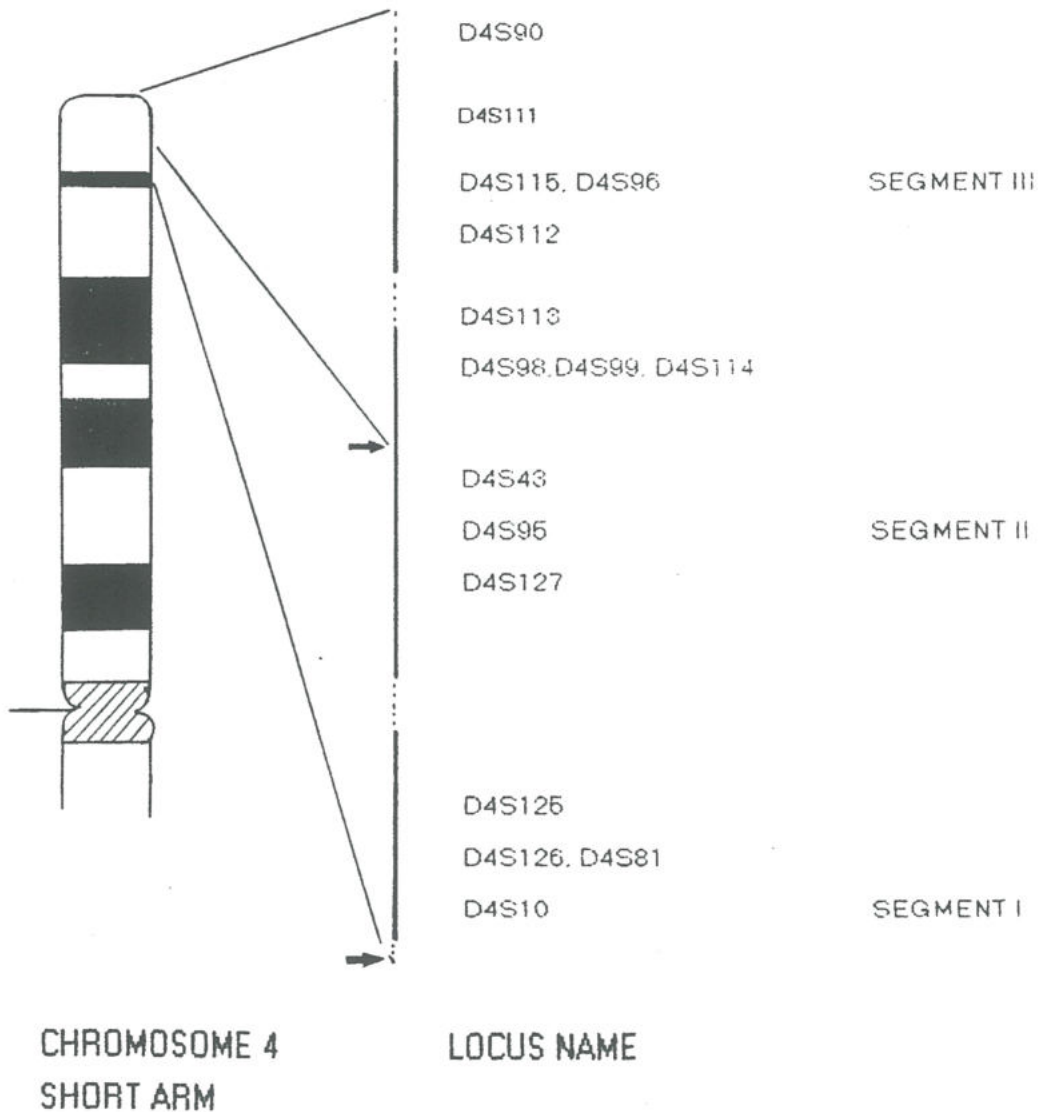


Fig. 20. Schema anomaliai citogenetice a brațului scurt al cromozomului 4

Identificarea markerilor ADN linkați intim cu gena CCH a făcut posibilă testarea de pronostic și subiecții lotului cu risc pot să afle dacă au moștenit sau nu gena CCH.

Dacă după testare problemele socio-psiologice la persoanele cu rezultat negativ decad de la sine, în lotul subiecților cu risc alert confirmat perspectiva li se pare și mai lugubră. În literatură se discută chiar raționalitatea diagnosticării ADN preclinice a CCH, or, se știe că nu există o terapie eficientă a bolii (Farrer C.A.; Fox S. et al.; Hayden M.R.; Huggins M. et al.; Perry T.L.).

Inițial testarea de pronostic cu ADN a fost preconizată în Vancouver în a doua jumătate a anului 1986. În 1988 a demarat investigația națională colaborativă în cadrul programului de test-pronosticare în Canada, la care și-au unit forțele 14 centre de investigații genetice. În luna septembrie a aceluiași an a fost constituit proiectul din Baltimore pentru studierea CCH în cadrul Universității "John Hopkins".

La aceste investigații, alături de neurologi, geneticieni, au participat psihologi, sociologi, juriști și economiști.

Obiectivele principale urmărite prin aceste investigații concertate au fost, pe lângă dinamizarea studiilor privind localizarea și structura genei CCH, analiza consecințelor neurologice, psihologice și sociale în lotul de subiecți cu risc alert pentru portaj al genei CCH. Se cereau elaborate strategii de monitorizare a procesului de adaptare a fiecărui subiect concret la propria sa ipostază genetică, de asistență medicală, psihologică și socială persoanelor interesate (Hayden M.R. et al.; Huggins M. et al.; Meissen G.J. et al.).

Astăzi dispunem de câteva relatări privind rezultatele testării preclinice (Hayden M.R. et al.; Huggins M. et al.; Meissen G.J. et al.; Miller L. et al.). G. Meissen et al. semnalează, că din 16 subiecți cu risc alert, supuși testării ADN, patru s-au dovedit a fi purtători ai genei CCH, șapte au furnizat rezultate negative, iar cinci - rezultate nerelevante. Autorii au notat de asemenea, că subiecții examinați din loturile de risc alert au rămas dezolați sau șocați de rezultatele testului. Doi din ei au trăit perioade de depresie profundă, alții doi - de depresie moderată pe parcursul a trei luni de supraveghere ulterioară. Și totuși autorii au menționat faptul că probanzii nu au necesitat o asistență psihiatrică specializată.

J. Brandt et al. comunică rezultatele unui diagnostic preclinic al ADN-ului pentru CCH pe parcursul a doi ani în programul test "Baltimore-proiect". Studiul a inclus 107 probanzi. La 10 subiecți s-au constatat semne clinice vădite de CCH și testarea lor a fost suspendată. Șase subiecți au refuzat să se expună diagnosticului ADN. Ei au fost incluși în

Cloarea (tirajarea multiplă a copiilor) fragmentului de ADN se obține grație activității ADN-polimerazei, care în prezența precursorilor ADN (nucleotidtrifosfaților) poate sintetiza pe matricea ADN-ului monocatenar o catenă complementară. Pentru demararea sintezei este necesar un inițiator - un fragment mic de acid nucleinic deja atașat (linkat) la ADN-ul monocatenar. Astfel de "inițiatori", numiți primeri, sunt sintetizați artificial.

Pentru clonarea fragmentului se folosesc doi primeri diverși: unul pentru atașarea la o catenă de ADN, altul - pentru linkaj la catena complementară la o anumită distanță unul de altul în așa fel, încât sinteza să se producă în sens de întâmpinare a primerilor. Ciclul de clonare este alcătuit din trei stadii. În primul stadiu - de denaturare - ADN-ul bicatenar clivează două catene complementare. Pentru acest stadiu este necesară temperatura de 92-96°C. Pe parcursul stadiului de renaturare primerii își găsesc locul de inserție pe ADN. Pentru renaturare este necesară o temperatură mai mică. În funcție de dimensiunile și componența nucleotidică a primerilor temperatura de renaturare variază între 37...+65°C. La stadiul de sinteză a catenei se caută temperatura optimă pentru activitatea ADN-polimerazei, ceea ce echivalează mai frecvent cu +72°C. De pe urma încheierii unui ciclu numărul fragmentului clonat se dublează, după 10 cicluri numărul crește de circa 1000 ori ($2^{10} = 1024$), iar după 20 de cicluri - de 1 mln de ori. În practică pentru o astfel de clonare sunt necesare circa 25-30 cicluri.

Pentru determinarea lungimii fragmentelor obținute se folosește electroforeza fie în geloză, fie în gel de poliacrilamidă. Sub influența câmpului electric fragmentele de ADN cu sarcină negativă se mișcă în gel, cele mai scurte realizând o viteză mai mare. Peste un anumit timp electroforeza se suspendează, iar gelul se colorează cu soluție de bromură de etidiu - colorant cu tropism pentru ADN. Gelul colorat se analizează (se fotografiază dacă e necesar) în lumină ultravioletă, care induce o luminescență oranj a moleculelor de bromură de etidiu. În consecință în gel se vizualizează benzi oranj, ce corespund fragmentelor de ADN. Pentru a determina lungimea fragmentelor observate în una din bandelele de gel se adăunează o mixtiune de fragmente de ADN cu dimensiuni cunoscute.

Din cele mai frecvente metode de analiză a unui fragment de ADN concret se folosește restricția. În prezent sunt cunoscute numeroase restricțaze - enzime, ce recunosc o anumită succesiune de ADN cu lungime de 4-6 nucleotide și secționează bicatena în interiorul sau în proximitatea situsului de recunoaștere. Fragmentele obținute de ADN se

decantează cu ajutorul electroforezei în agar sau în gelul poliacrilamidic. Uneori genele ce funcționează normal se deosebesc de cea defectivă doar prin prezența sau absența situsului de restricție pentru restricțaza respectivă.

Hibridarea constă în renaturarea unui fragment monocatenar de ADN pe porțiunea controcomplementară a altei molecule de ADN cu formarea unei molecule hibride bicatenare. Hibridarea este exploatată pentru detecția ultrasensibilă a unor fragmente specifice de ADN. Aceste fragmente se intercalează în molecule-vectori de ADN create artificial, care pot fi clonate în celule bacteriene, apoi reizolate în stare pură. Asemenea fragmente de ADN, incluse în vectori, se numesc sonde ADN. În calitate de sonde se folosesc de asemenea oligonucleotide sintetizate artificial.

Pentru înregistrarea fragmentelor de ADN moleculele omoloage ale sondei se marchează cu fosfor radioactiv (cea mai sensibilă metodă). În ultimul timp un grad similar de sensibilitate se obține și în caz de marcarea neradioactiv.

ADN izolat din celulele umane (celule din sânge, din lichidul amniotic sau din corion) este supus clivajului prin restricțază. Apoi fragmentele obținute se supun screening-ului în geloză-agar. În consecință în geloză este prezent un spectru practic continuu de fragmente de ADN cu masă moleculară diferită. Printre ele se află un fragment de anumită lungime, ce comportă o secvență cu gena normală, secvență, care este omoloagă sondei și va hibrida cu ea. În cazul, în care gena este afectată, se constată fragmente de alte dimensiuni.

Pentru înregistrarea fragmentelor de restricție complementare sondei de ADN se efectuează următoarele operații. ADN se denaturează în gel prin tratament alcalin, apoi acesta se transferă din gel pe un filtru special (de nitroceluloză sau nailon). Procesul transferului se numește *blotting*. Apoi se procedează la hibridarea ADN-lui monocatenar aplicat pe filtru cu ADN-ul monocatenar marcat al sondei. În consecință acestui proces moleculele sondei se asociază cu fragmentele complementare de ADN uman. Dacă marcarea este radioactivă, pe filtru se aplică un film Röntgen, pe care după expoziție și revelare se observă fâșii ce corespund fragmentelor de ADN, cu care s-au asociat moleculele sondei.

Metoda de blot-hibridare poate să furnizeze aceleași rezultate, ca și clonarea și restricția, însă între ele există deosebiri esențiale în sfera de aplicare. Clonarea este o metodă mult mai suplă, expeditivă și ergonomică. După ea avem posibilitatea să aplicăm cele mai variate metode de analiză a fragmentelor clonate. Însă pentru a clona un fragment

de ADN este necesar să se cunoască succesiunea nucleotidelor (pentru sinteza primerilor), or, în numeroase cazuri descifrarea succesiunii nucleotidice constituie o problemă mult prea complicată.

6.3.1. Principiile de diagnosticare ADN. Metodele directe

În cazurile, în care gena responsabilă de instalarea unei afecțiuni ereditare este cunoscută, afectarea ei poate fi detectată prin metode de genetică moleculară. Aceste metode de diagnostic ADN se numesc directe.

Cea mai curentă metodă de diagnosticare directă cu ADN se bazează pe clonarea fragmentului de ADN, care comportă situsul mutației potențiale, și hibridarea ulterioară a ADN-ului clonat cu sonde oligonucleotidice sintetice marcate, a căror succesiune corespunde fie alelei normale, fie alelei mutante. Utilizând oligonucleotide de o lungime de circa 20 p.b., putem tatona niște condiții de hibridare, în cadrul cărora molecula hibridă se formează doar în caz de perfectă complementaritate; chiar și o singură substituție nucleotidică poate compromite renaturarea sondei oligonucleotidice. În acest caz nu este necesară electroforeza ADN-ului și transferul lui pe filtru; în practică o parte din ADN din mixtiunea clonată se aplică nemijlocit pe filtru sub formă de macule mici, o parte din filtru se supune hibridării cu una din sonde, iar cealaltă parte - cu a doua sondă.

Dacă genotipul este normal, se va înregistra hibridarea nu mai cu sonda ce conține succesiunea de ADN a alelei normale. În cazul heterozigoției hibridarea se va produce în ambele cazuri, iar în homozigoția mutației concrete rezultatul pozitiv al hibridării se va înregistra doar în cazul în care sonda posedă succesiunea alelei mutante. Mutația detectată în acest cadru poate servi drept confirmare certă a diagnosticului și poate fi utilizată pentru diagnosticarea ADN ulterioară în familia dată. Plus, metodele directe pot fi utile când nu există posibilitatea de a obține un eșantion de ADN al bolnavului. Însă metodele directe de diagnostic ADN pot fi folosite doar în cazurile, în care gena responsabilă de instalarea afecțiunii este cunoscută.

Metodele indirecte

Dacă gena responsabilă de instalarea afecțiunii nu este cunoscută, sau metodele directe sunt impracticabile pentru familia concretă, se recurge la metodele indirecte de diagnosticare ADN.

Metodele indirecte de asemenea permit detectarea diferenței în anumite fragmente de ADN, însă aceste fragmente pot să nu facă parte din genă, ceea ce constituie o condiție inevitabilă pentru metoda directă.

Este necesară doar ca distanța genetică dintre fragmentul analizat al ADN și gena de interes să fie minimă. Firește, polimorfismul în interiorul fragmentului nu determină prezența sau absența afecțiunii, însă analiza acestor fragmente polimorfe de ADN permite marcarea cromozomilor omologi și monitorizarea lor în generațiile familiei date.

Scopul primei etape de diagnosticare indirectă cu ADN constă în selecția unei sonde (sau perechi de primeri), care ar pune în evidență heterozigoția probandului. Dacă prima din sondele aplicate (perechi de primeri) a pus în evidență alele identice, atunci se aplică o altă sondă etc. până când nu se va înregistra o performanță. În cazul heterozigoției una din alele ale acestui locus este linkată cu gena afectată a probandului, iar cealaltă, provenită din cromozomul omolog - cu gena ce funcționează normal.

Metodele indirecte de diagnosticare ADN au un anumit avantaj în raport cu metodele directe. Primo, ele pot fi utilizate atunci, când gena ca atare, responsabilă de instalarea afecțiunii nu este cunoscută. Secundo, metodele indirecte pot fi utilizate cu aceeași eficiență atât în cazurile când mutația în genă este cunoscută, cât și când ea nu este cunoscută, ceea ce lărgeste sfera de aplicare a lor.

Rezultatele investigațiilor ADN

Folosirea sondelor pentru diagnosticarea ADN se bazează pe metoda de blot-hibridare (metoda clasică *Southern*). Într-o serie de laboratoare această metodă a devenit curentă, însă ea este pretențioasă, costisitoare, neergonomică și, de obicei, necesită marcarea radioactivă a secvențelor. O abordare de alternativă poate fi metoda de clonare sau reacția polimerazică în lanț. De pe urma clonării, aplicându-se primeri sintetizați, un anumit fragment de ADN poate fi tirajat de un milion și mai multe ori doar în câteva ore. O condiție obligatorie în realizarea metodei o constituie cunoașterea succesiunii primare a fragmentelor terminale ale porțiunii ADN, ce urmează să fie clonate. În CCH sunt cunoscute succesiunile primare în zonele a doi loci polimorfi incluși în situsurile de recunoaștere pentru restrictaza Hind III.

I - XG GCAGATAGCTGAATTCAACACATTCAATCCA 72+33 p.b.
GGCCAAGAGGGGTCTGCTCA 105 p.b.

II - XG GCTTCTGGCCTCCACAACCTTGG 48+136 p b.
GAACACAGAATGGGCTGCGGGA 184 p.b.

Fig. 21. Structura primerilor utilizați în testarea molecular genetică.

În investigația prezentă noi am selectat și am sintetizat pentru prima dată două perechi de primeri pentru ambele situsuri polimorfe (fig. 21). În cazul aplicării primei perechi de primeri I-CCH fragmentul clonat conține 105 perechi de baze (p.b.). După tratamentul cu restrictaza Hind III în prezența situsului de restricție se formează fragmente cu lungimea de 72 și 33 p.b. (alela A2). Asadar, în caz de homozigoție după absența situsului de restricție (alela frecventă) electroforeza va vizualiza o bandă alcătuită din 105 b.p. (alela A1). În caz de heterozigoție după prezența situsului de restricție se vizualizează două benzi, alcătuite respectiv din 72 și 33 b.p. Când se folosește a doua pereche de primeri II-CCH, lungimea totală a fragmentului clonat constituie 184 b.p. După restricție (când situsul de restricție este prezent) se formează fragmente cu lungimea de 136 și 41 b.p.

Noi am luat în studiu 42 familii cu 43 de bolnavi de CCH și 182 de parentali ai lor. În studiu au fost incluși 49 de reprezentanți ai familiei cu o numeroasă pedigree, domiciliați în raionul Şamhor din Azerbaidjan, unde CCH a fost diagnosticat la 43 de probanzi din peste 200 de parentali în 5 frații (fig. 22). Rezultatele examenelor clinico-neurologic, neuropsihologic au fost deliberate în capitolele 1 și 2.

Testarea ADN pentru prezența sau absența genei CCH se efectua în câteva etape. În etapa I se efectua un examen clinico-genealogic, neurologic, neuropsihologic, de laborator și instrumental complex al probanzilor cu scopul de a verifica și preciza diagnosticul de CCH.

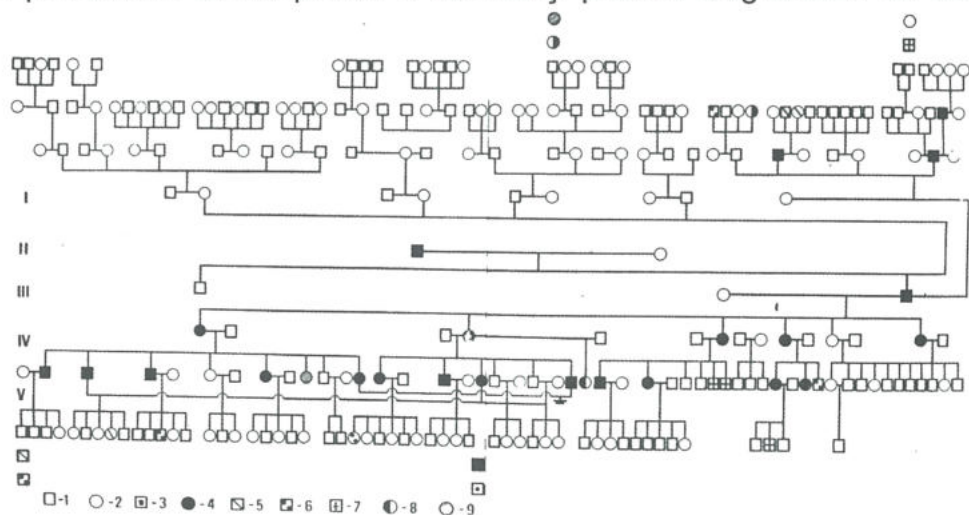


Fig. 22. Pedigreea familiei IU. T., focarul endemic Sambor, Azerbaidjan.

1 – bărbat, 2 – femeie, 3 – proband, 4 – bolnav de CCH, 5 – hipoton muscular, 6 – hipertona muscular, 7 – sucombat în prima vârstă, 8 – hipoton muscular cu hiporeflexie tendinoasă, 9 – distonie musculară neuniformă și hiporeflexie tendinoasă.

În etapa II se depistau subiecții cu risc alert de CCH, se estima relevanța pedgriului pentru efectuarea diagnosticării ADN preclinice. Etapa III includea conversația cu subiecții din lotul cu risc sporit în vederea unei eventuale testări ADN. Li se explica scopul și posibilitățile metodei, li se aduceau la cunoștință noțiuni despre boala Huntington. Tot în această etapă se efectua examenul neurologic și neuropsihologic, se determina prezența simptomaticei afecțiunii. Pentru fiecare examinat se perfecta o foaie de observație etalonată și subiectului cooptat în studiu i se aducea la cunoștință că participarea lui la testare este absolut benevolă și că discreția rezultatelor analizei se păstrează cu strictețe.

Prelevarea sângelui se efectua după ce subiecții consultați luau decizia să participe la testare. Etapa IV consta în diagnosticul ADN propriu-zis: se puneau în evidență markerii linkați cu gena și modul lor de ereditare în pedgriul examinat. În etapa V se făceau cunoscute rezultatele testării, se efectua un examen neurologic și neuropsihologic în reluare. Purtătorii genei CCH astfel depistați erau supravegheați în dinamică. Testarea genicomiculară preliminară, pornind de la doi markeri polimorfi și analiza genealogică a familiilor respective, au pus în evidență 14 pedgriuri CCH-relevante. Dificultățile principale în efectuarea testării ADN țin de numărul restrâns al parentalilor din familia concretă disponibili pentru a fi cooptați în studiu. Deși 6 familii erau relevante, cu prezența a câtorva cazuri de boala în diferite pedgriuri, membrii lor nu întrețineau legături constante, nu puteau comunica sau chiar nu doreau să comunice adresele parentalilor lor. Restul 22 de familii erau reprezentative, însă membrii lor se aflau în diferite regiuni ale țării și nu toți puteau fi examinați. Probanzii și parentalii disponibili din aceste familii au fost incluși în registrul pentru CCH, de la ei au fost preluate probe și a fost izolat ADN. Pedgriuri și exemplarele de ADN au fost incluse în banca de ADN pentru CCH. În prezența unor informații suplimentare și apariției de noi parentalii testarea de ADN va deveni posibilă pentru subiecții cu risc sporit din aceste familii.

Testarea ADN preclinică a fost efectuată în 14 familii în baza analizelor de ADN la 78 de subiecți, inclusiv 23 bolnavi cu diagnostic de CCH verificat și confirmat. Lotul de risc era alcătuit din 39 de subiecți, inclusiv 20 bărbați și 19 femei în vârstă de la 8 la 42 de ani. În aceste familii cu ajutorul diagnosticului ADN preclinic au fost depistați 5 purtători ai genei defective și s-a constatat lipsa genei CCH la 4 purtători virtuali. Pentru subiecții cu risc sporit din familiile nerelevante diagnosticul ADN poate fi efectuat cu condiția obținerii unei informații suplimentare și prezenței eșantioanelor de ADN de la alți membri ai familiei.

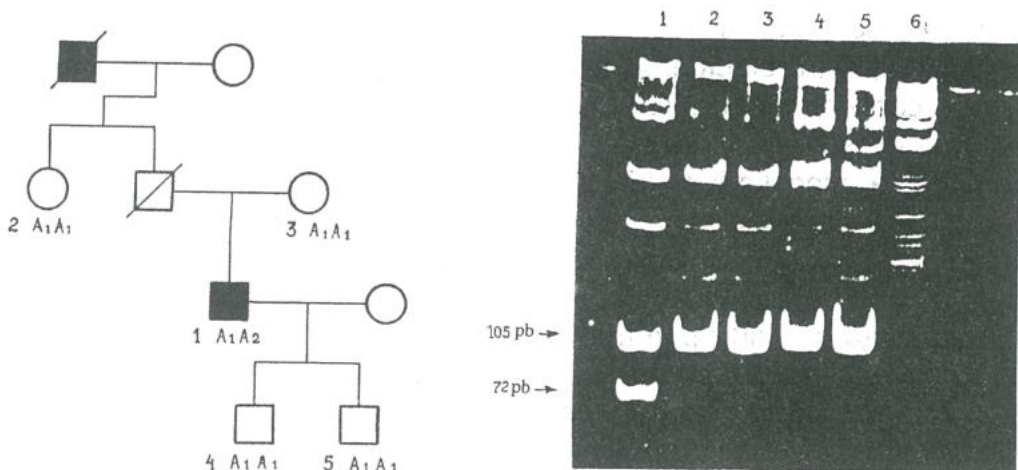


Fig. 23. Pedigreea familiei O. T. și rezultatele electroforezei fragmentului clonat, tratat cu restrictaza HindIII. Pistele electroforetice corespund membrilor familiei notați în pedigree. Pista a VI-a comportă markerul cu masa moleculară (fag λ . Tratat cu restrictaza PstI).

Cităm un exemplu de diagnostic ADN preclinic în familia O.T. (pedigriul din fig. 23).

A n a m n e z a: *Probandul O.T., 43 de ani, suferă de forma hiperkinetică de CCH pe parcursul a peste 6 ani.*

Bunicul probandului pe linie paternă avuse CCH. Tatăl probandului avea un caracter expansiv și despot. A sucombat inopinat la vârsta de 35 de ani fără semne evidente de CCH. Pe linie maternă prezența hiperkineziilor și a altor semne de CCH este negată. Soția probandului nu a prezentat semne de CCH nici în anamneză, nici la examenul clinic. Copiii (în pedigree al 4-lea și al 5-lea) de 18 și 8 ani au fost supuși unui examen clinic și instrumental. Se dezvoltă normal, fără semne de CCH.

Dezvoltarea anterioară a probandului a decurs fără particularități. În școala generală și tehnică a învățat bine. A început activitatea de muncă la vârsta de 21 ani. Neagă să fi suportat traumatisme, boli infecțioase, intoxicații.

Probandul (primul în pedigree) și parentalii lui confirmă acuze de mișcări involuntare în mușchii feței, membrilor superioare și inferioare, modificări ale vocii, uneori disfagie moderată, disgrafie, titubanță ușoară în timpul mersului. Prezintă distimie, accese de furie, caracter retras, restricție a orizontului de interese și pasiuni, hipomnezie.

Este bolnav de la vârsta de 37 de ani, când pentru prima dată

au apărut mioclonii ușoare, mai ales în regiunea sprâncenei drepte, modificări de caligrafie și fonație. Ulterior miocloniile se agravau treptat, asociindu-se și tulburări în sfera intelectual- mnească.

Statutul neurologic: Simptomele encefalice generale lipsesc. Mișcările globilor oculari sunt de amplitudine normală. Convergența este slăbită. Prezintă nistagmus orizontal și vertical de mică amplitudine. Se constată o ușoară asimetrie a pliurilor nazolabiale. Prezintă mioclonii faciale ușoare, mai ales în regiunea sprâncenelor și comisurii bucale. Se constată o disartrie moderată. Reflexele faringean și palatin sunt reduse. În debitul verbal intervin sincope, uneori cu angofrazie. Pentru poză este caracteristică un spate ușor rotunjit, bază de sprijin lărgită. Alura este ușor titubantă, torsiunea este lentă. Se constată hipotonie a musculaturii scheletale. Reflexele osteotendinoase bicipitale, carporadiale și rotuliene sunt simetrice și exagerate. Reflexele pe tendonul Ahile sunt diminuate. În poza Romberg se constată balansare. Mișcările coreice sunt moderate, frecvente, de amplitudine mică, generalizate, cuprinzând musculatura mimică, limba, trunchiul, membrele superioare și inferioare.

Starea neuropsihologică: Se constată tulburări în sfera rațiunii, care poartă un caracter concret, cu nivel inferior de abstracție și generalizare. Prezintă hipomnezie și hipoprosexie. Scorul minimal este de 17.

Examenul electroencefalografic: Modificări moderate difuze în ritmurile corticale, care mărturisesc predominarea proceselor de excitare în cortex și disfuncția structurilor profunde.

Datele tomografiei computerizate: Modificări degenerative moderate în cortexul encefalului, însoțite de creșterea spațiilor subarahnoidale. Sistemul ventricular este dilatat omogen. Suprafața putamenului și nucleilor caudali este redusă în dimensiuni. Studiarea indicilor sistemului relevă prezența unui proces degenerativ la nivelul cortexului și ganglionilor bazali.

Diagnostic: Forma hiperkinetică a coreei cronice Huntington.

La prima etapă a testării pentru a stabili prezența sau absența genei CCH au fost selectați primeri relevanți pentru punerea în evidență a heterozigoției la bolnav și la descendenții lui.

În fig. 22 sunt prezentate rezultatele diagnosticului ADN și ale analizei familiale a probandului. Probandul este heterozigot după situsul de restricție cu restrictaza Hind-III, aflat în interiorul fragmentului clonat cu ajutorul primerilor I-CCH. Lungimea sumară a fragmentului clonat constituie 105 p.b. (alela A1). În cazul în care situsul de restricție se află în interiorul segmentului clonat, după restricție cu restrictaza Hind-III se observă fragmente cu lungimea de 72 și 33 p.b. (alela A2). La proband s-a constatat prezența fragmentelor cu lungimea de 105, 72 și 33 p.b. Aceasta însemna că fragmentul de ADN clonat pe unul din cromozomii probandului nu conține situsul de restricție, pe când celălalt fragment este secționat de restrictaza Hind-III.

Mama probandului, clinic sănătoasă, este homozigotă pentru lipsa situsului de restricție. Prin urmare, ea a transmis probandului cromozomul ce nu conține situs de restricție (alela A1).

Asadar, la proband alela A2 este linkată cu gena responsabilă de CCH. Descendenții probandului nu au moștenit acest marker și, prin urmare, nici gena afectată. Posibilitatea unui diagnostic eronat, condiționat de recombinarea eventuală între locii markeri cu gena afecțiunii, nu este mai mare de 4%. Din acest motiv pronosticul sănătății copiilor este favorabil.

Prezintă un interes clinico-genetic aparte rezultatele testării ADN a familiei G.F. (fig. 24) din focarul endemic Șamhor din Azerbaidjan.

Analiza rezultatelor investigației a demonstrat, că bolnavul are genotipul A1A2. Gena afectată este linkată cu alela A1. Dat fiind, că soția bolnavului are genotipul A1A1, e clar, că fiica a moștenit alela A2 de la tatăl său, aceasta nefiind linkată cu gena afectată. Altă fiică a preluat alela A1 linkată cu gena CCH. Probabilitatea unui diagnostic eronat în acest caz este sub 4%. Vârsta probandului e de 22 de ani. Examenul clinic și instrumental al ambelor surori nu a pus în evidență simptome de boală sau devieri de la evoluția normală. Probandul este luat la evidență de dispensar la centrul metodic neuromuscular în cadrul Universității de Medicină din Rusia.

În acest pedigriu se constată un polimorfism intrafamiliar al CCH. Tatăl și bunica probandului au suferit de forma hiperkinetică clasică. În prezent este stabilit diagnosticul de hiperkinezie CCH și la o tanti și forma psihică de CCH la un unchi.

Toți membrii acestei familii locuiesc în aceleași condiții ecogeografice. Rezultatele obținute mărturisesc despre heterogenitatea CCH și existența în limitele ei a unor forme anumite - fenotipuri. Apariția polimorfismului intrafamiliar într-un pedigriu se caracteriza prin varietățile de vârstă ale afecțiunii, prin diferite simptome clinice de debut, prin gradul

de manifestare, prin particularitățile de evoluție, ceea ce determina forma fenotipică a fiecărui caz.

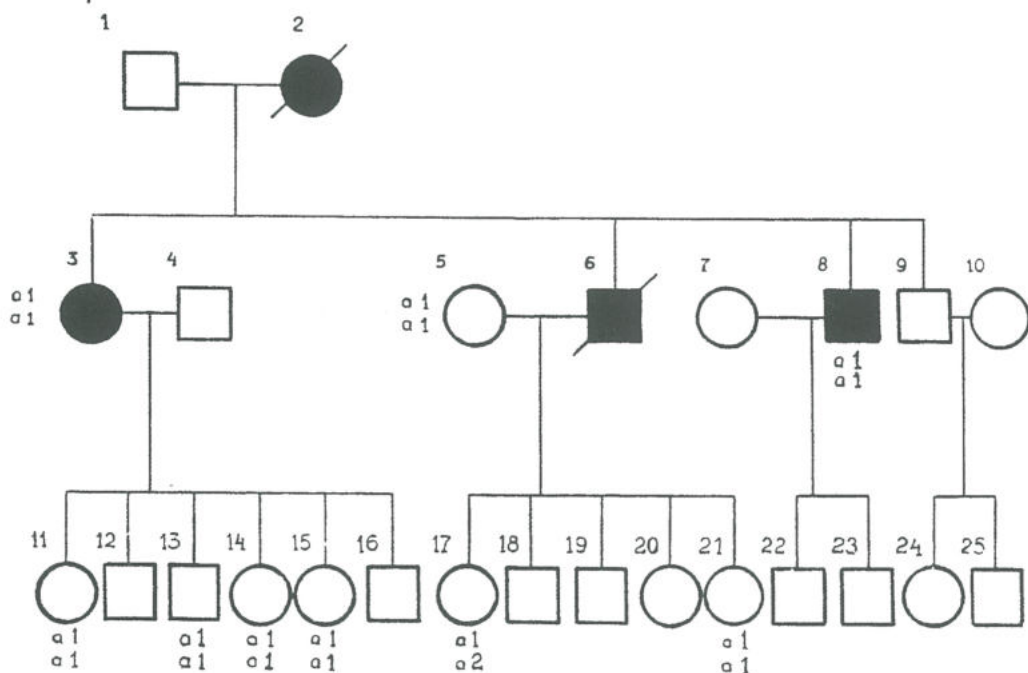


Fig. 24. Pedigreea familiei G. F. Și rezultatele diagnosticării ADN.

Prezența diferitelor grupuri fenotipice în limitele unei singure familii mărturisește despre polimorfismul familial pronunțat al CCH și confirmă ipoteza despre influența genelor modificatoare asupra manifestării fenotipului afecțiunii.

Confruntarea rezultatelor examenului clinico-neurologic și neuropsihologic al probanzilor cu sau fără prezența genei afectate permite a pune în evidență anumite particularități premonitorii ale manifestării CCH: modificări în sfera emoțional-volitivă, semiotică microneurologică difuză, spectru larg de modificări vegetative.

Testarea ADN a modificat stilul și structura, a ridicat valoarea diagnostică a consultației medico-genetice. Grație diagnosticului ADN preclinic s-a constituit o nouă categorie, un lot aparte de subiecți consultați - purtători ai genei CCH cu risc alert de instalare ulterioară a afecțiunii. Particularitățile de manifestare clinică a afecțiunii, prezența unor tulburări emoțional-volitivă și intelectual - mnestică necesită o abordare medicală specială a acestei categorii de pacienți. Este știut, că depistarea CCH se reflectă nu numai asupra pacientului, ci și asupra celorlalți membri ai familiei, sunt frecvente părăsirea familiei, întreruperea relațiilor parentale

și familiale; mai frecvent decât în restul populației se observă tentative de suicid.

Este complicat și procesul de informare a examinațiilor asupra faptului, că sunt purtători ai genei CCH și comportă un risc sporit de afecțiune în expectativă. Conform datelor furnizate de numeroși autori și observărilor personale, această revelație este urmată de perioade de depresie, dezolare, anxietate profundă. Odinioară, până la aplicarea metodelor de diagnostic cu sonde ADN, această problemă nu exista. Ea, însă, s-a plasat pe prim plan și necesită o abordare pluriaspectuală, convoacându-se la colaborare diverși specialiști: neurologi, psihologi, sociologi și, în caz de necesitate, psihiatri.

Dacă problema de a lua decizia privind efectuarea testării ADN are un răspuns relativ univoc, cât privește pacientul din lotul de risc sporit, precum și rudele lui apropiate, când vine vorba de a obține rezultatele analizei ADN apar niște probleme justificate și foarte delicate.

În cadrul investigațiilor efectuate noi am înregistrat cazuri când părinții (3 cazuri) au fost contra ca copiii lor, incluși în lotul de risc sporit, să cunoască rezultatele investigației ADN. Această condiție a fost înaintată până la testare, deși în două cazuri subiecții consultați erau în vârstă de 24 și 35 de ani. Principalul motiv invocat a fost dorința părinților de a menaja copiii de frica permanentă că această boala reductibilă s-ar putea declanșa în viitor. Alte trei cazuri țineau de nedorința de a comunica rezultatele testării celuilalt soț în caz de portaj pozitiv al markerului ADN. Au existat și astfel de situații, când soția insistă asupra testării bărbatului bolnav și copiilor pentru a clarifica definitiv gradul de "culpă" a soțului în soarta viitoare a copiilor și pentru a întrerupe relațiile conjugale.

M. Hayden et al. consideră, că decizia de a se supune testării trebuie să fie adoptată de însăși persoana interesată, pe care o pândește riscul afecțiunii. Însă efectul acestei decizii nu poate fi izolat, el are repercusiuni asupra tuturor membrilor familiei. Soțul netestat acceptă (sau nu?) informația despre partenerul său, precum și despre gradul de risc pentru copiii săi și, poate, pentru nepoți. Anume acestuia din soți, probabil, ulterior î-i va veni timpul să-și asume îngrijirea bolnavului, deci rezultatele testării pot exercita o influență dramatică distruge speranțele pentru viitor. În același mod și copiii suportă anumite modificări în starea lor de risc personal. Aceste probleme sunt destul de complicate și sub aspect social și țin de anumit act juridic. Are oare dreptul medicul-consultant, în cazul în care subiectul nu dorește ca răspunsul să fie aflat de părinți, copii sau partenerul său conjugal, să-l comunice? Are oare dreptul consultantul să informeze copiii adulți despre riscul, la care sunt expuși, dacă părinții nu au dat acest acord?

CCH duce la o invaliditate gravă și la dezadaptarea socială a bolnavilor. Îngrijirea, asistența medicală necesită mari cheltuieli. În scopul profilaxiei odinioară se propuneau diverse măsuri, inclusiv sterilizarea bolnavilor (Hayden M.R.). Aplicarea pe scară largă în practica medicală a testării preclinice și prenatale cu ADN poate reduce considerabil cota morbidității. Aceasta se confirmă și prin faptul, ca mutațiile *de novo* după fenotipul CCH sunt destul de rare sau absente. Testarea obligatorie a subiecților din lotul cu risc alert poate avea efectul scontat peste o generație. Totodată, se discută problema testării obligatorii în cazurile necesare. Este oare comensurabilă testarea obligatorie și respectarea dimensiunii umane într-un stat bazat pe drept? Aceste chestiuni și situații necesită o atenție foarte circumspectă, deliberare și adoptarea unor acte legislative respective.

Noi am elaborat structura orientativă a consultației medico-genetice (fig. 25) cu ajutorul metodelor de diagnostic ADN. În structura propusă intră cabinete medicale consultative, efectivul de specialiști, precum și serviciul de asistență socio-psihiologică. Un loc aparte îi revine laboratorului de diagnostic ADN. Registrul pentru CCH se perfectează în baza investigației clinico-genealogice și în raport cu capitolele foilor-etalon de observație clinică și cu conținutul băncii de ADN.

Noi am propus etapele consultării genetice cu folosirea diagnosticului ADN al familiilor cu anamneză tarată (fig. 27). Această abordare complexă permite a evalua integral starea neurologică și neuropsihologică a consultaților, a monitoriza observarea în dinamică. În activitatea noastră am respectat cu strictețe două principii: asentimentul liber de a participa la testare și siguranța păstrării discreției privind rezultatele analizei.

Dat fiind, că gena CCH astăzi încă nu este cunoscută, iar diagnosticul ADN se efectuează cu ajutorul unor metode indirecte de investigație, este foarte important să se determine precis diagnosticul și să fie prezente familii relevante.

Pentru aceasta la prima etapă de testare ADN se face verificarea diagnosticului, tinând cont de rezultatele examenului clinico-genealogic, neurologic, de laborator și instrumental. Pentru observarea în dinamică la dispensar, evaluarea eficienței tratamentului instituit importă cuantificarea stării neurologice cu ajutorul scărilor de evaluare. Noi am elaborat o scară de evaluare cantitativă a fenotipului bolnavilor de CCH. Avantajul ei constă în faptul, că poate servi drept bază pentru întocmirea algoritmului și introducerea datelor în computer.

La prima etapă se efectuează de asemenea estimarea funcțiilor psihice superioare. Scara propusă de noi este optimă, permite a evalua integrativ și a cuantifica starea subiectului consultat. În procesul testării neuropsihologice se precizează de asemenea caracteristicile personale,

nivelul proceselor cognitive, prezența antecedentelor stresante, relațiile cu membrii familiei și colegii de lucru. Se face pronosticul reacției în funcție de rezultatele testării. Pentru a determina gradul de manifestare a sindromului de depresie este recomandabil a aplica scara de evaluare a depresiei Hamilton. În acest cadru scorul de peste 18 indică un grad sporit de depresie și necesitatea instituirii unei terapii medicamentoase; scorul de 12-18 denotă un grad moderat; 6-11 - depresie usoară.

Utilitatea investigațiilor de laborator și instrumentale (EEG, tomografia computerizată a encefalului etc.) se va decide pentru fiecare caz concret în procesul precizării diagnosticului la proband și efectuării diagnosticului diferențiat cu alte afecțiuni.

O circumspecție deosebită este necesară la constituirea pedigrului, la depistarea cazurilor de îmbolnăvire în familie, la determinarea liniei de transmitere, la prezența situațiilor stresante și influența noxelor. Fiecare caz concret de CCH în familie este studiat aparte, se precizează vârsta debutului, evoluția și forma fenotipică a afecțiunii. Se conturează lotul subiecților cu risc alert

La aceasta etapă subiectul consultat va fi informat despre scopurile și posibilitățile testării ADN, despre variantele posibile ale rezultatelor și despre modul de interpretare a lor.

Un consiliu alcătuit din medic-genetician, neurolog, psiholog determină starea subiectului consultat, precizează diagnosticul și gradul de relevanță al familiei, adoptă decizia despre posibilitatea participării subiectului consultat la programul de pronosticare prin test ADN.

Drept contraindicații pentru includerea consultatului în program servesc fenomenele pronunțate de depresie, prezența fenomenelor halucinatorii sau altor devieri de psihic, semnele de demență.

A doua etapă constă în vizita a doua a subiectului cooptat la consultația medico-genetică. În cadrul acestei etape se face o evaluare suplimentară a stării neuropsihologice a pacientului, observarea lui în dinamică. Se discută problemele privind informarea familiei despre rezultatele posibile ale testării ADN. Consultatul comunică în scris depre liberul său discernământ de a participa la testare și indică un om apropiat care urmează să-i fie persoană de încredere.

În a treia etapă subiectul consultat este supus unei testări psihiatrice pentru a exclude stările afective și alte devieri de psihic. În aceeași etapă se prelevă probe de sânge de la toți parentalii accesibili din această familie pentru a izola ADN.

Etapă a patra de diagnostic ADN constă în precizarea portajului genei CCH.

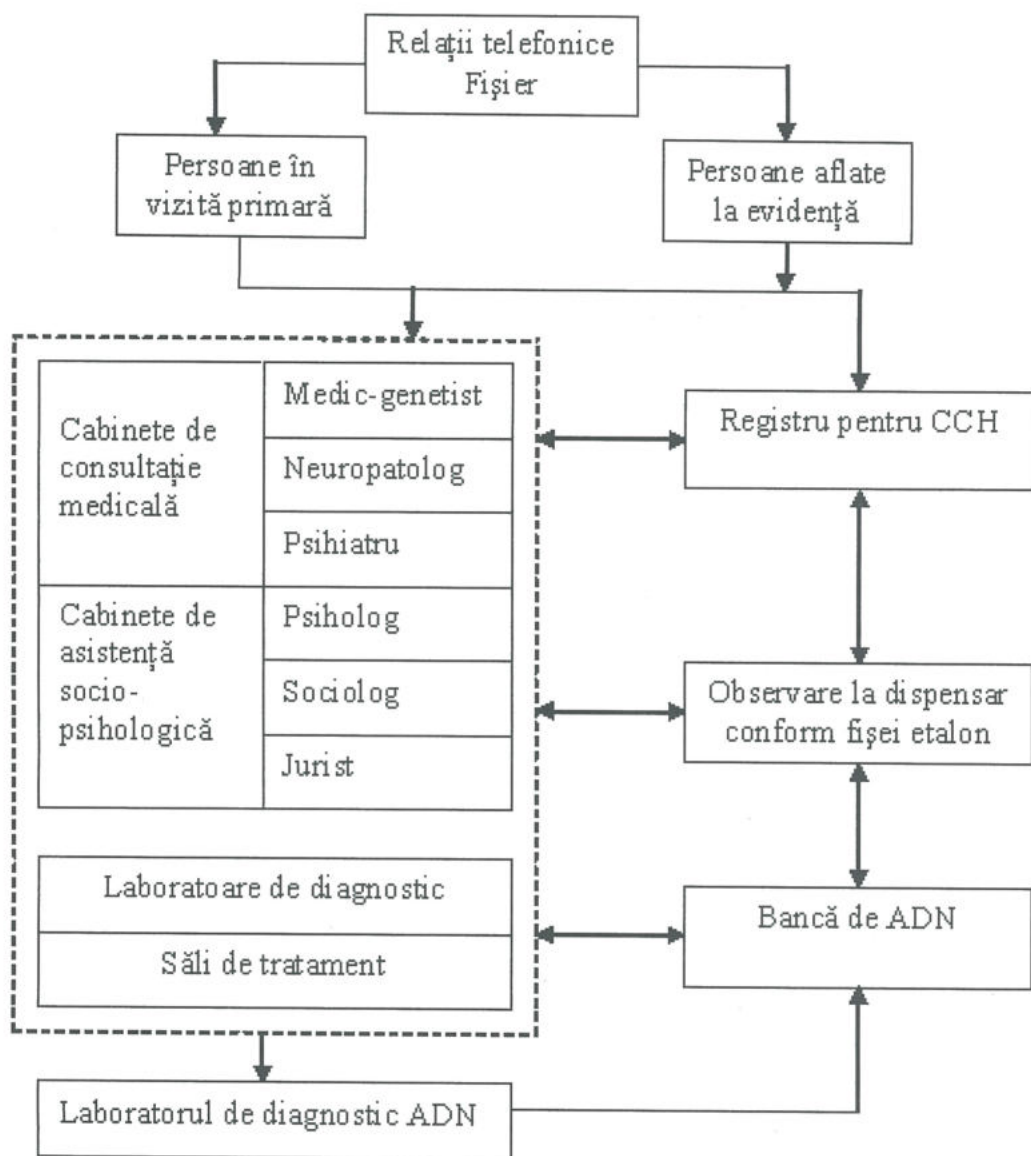


Fig. 25: Structura orientativă a consultației medico-genetice în condițiile de diagnosticare cu ADN

și, în caz de necesitate, a face o modulație medicamentoasă, precum și un control asupra eficienței ei. Plus, se prezintă posibilitatea de a determina volumul și conținutul asistenței socio-psiho-logice.

Pentru prima dată în țară a fost creată o bancă de ADN și un registru de CCH, au fost preconizate foi etalon de observație clinică, ceea ce permite demararea unei activități planificate privind profilaxia și reducerea incidenței CCH.

Structura propusă a consultației medico-genetice servește drept bază pentru etapizarea (esalonarea etapelor) consultației genetice și testării ADN a probanzilor cu alte forme nozologice de HDPE, fapt de importanță practică incontestabilă.

MEDICAȚIA ÎN HDPE ASPECTELE ACTUALE DE CORECTARE MEDICAMENTOASĂ A HDPE.

Factori ce influențează eficiența tratamentului

Efectul terapiei la pacienții cu HDPE depinde de numeroși factori. După cum denotă experiența, acțiunea preparatelor folosite în tratamentul bolii Alzheimer cunoaște deosebiri considerabile la diferiți pacienți. Aceasta poate fi influențată de vechimea maladiei la pacientul concret, de gradul de manifestare a demenței la el și, deci, de starea funcțiilor encefalului, precum și de factorii genetici și de răspunsurile farmacologice individuale la drogul dat (Inordberg et al.). O importanță deosebită revine determinării markerilor biologici în scopul testării sensibilității pacienților concreți la terapia medicamentoasă dată. În acest cadru importă parametrii morfologici ai structurilor intracraniene (volumul hipocampului, apreciat prin rezonanță magnetică nucleară) și particularitățile metabolice ale pacientului luat în studiu metabolismul glucozei, circulația cerebrală, deficitul de neuroreceptori, puse în evidență prin metoda de tomografie cu emisie de pozitroni sau prin tomografie computerizată cu fotoni solitari) (Inordberg et al.). Se vor urmări de asemenea markerii determinați în LCR, de exemplu, proteina tau și β -amiloidul; se vor face cercetări de farmacocinetică a drogurilor și monitorizarea terapiei medicamentoase complexe și pluri-aspectuale asupra eficienței schemelor terapeutice exercită și factorii genetici.

În literatura de specialitate desprindem că medicația de corectare a HDPE se bazează pe ipotezele etiologice și patogenetice, pe când grupurile de remedii medicamentoase au fost elaborate și implementate pornind de la anumite teorii patogenetice (Инсапова Н.Г.; Stern Y. et al.)

Vasodilatatorii cerebrali. Vasodilatatorii cerebrali sunt primele preparate, a căror acțiune (ameliorarea mnezică) a fost studiată în lotul de bolnavi de BA și la senescentii fiziologici. La baza aplicării lor a fost luată ipoteza, conform căreia HDPE erau considerate ca o formă a insuficienței vasculare cerebrale. Se presupunea, că intensificarea circulației cerebrale ameliorează funcțiile cognitive. În grupul vasodilatatorilor direcți există remedii ca papaverina, ciclandenelatul, nefronilul, izoxsuprina. Din grupul II fac parte hidergina, meclofenoxatul, cavintonul (Volger B.W.; Yesavage J.A. et al.).

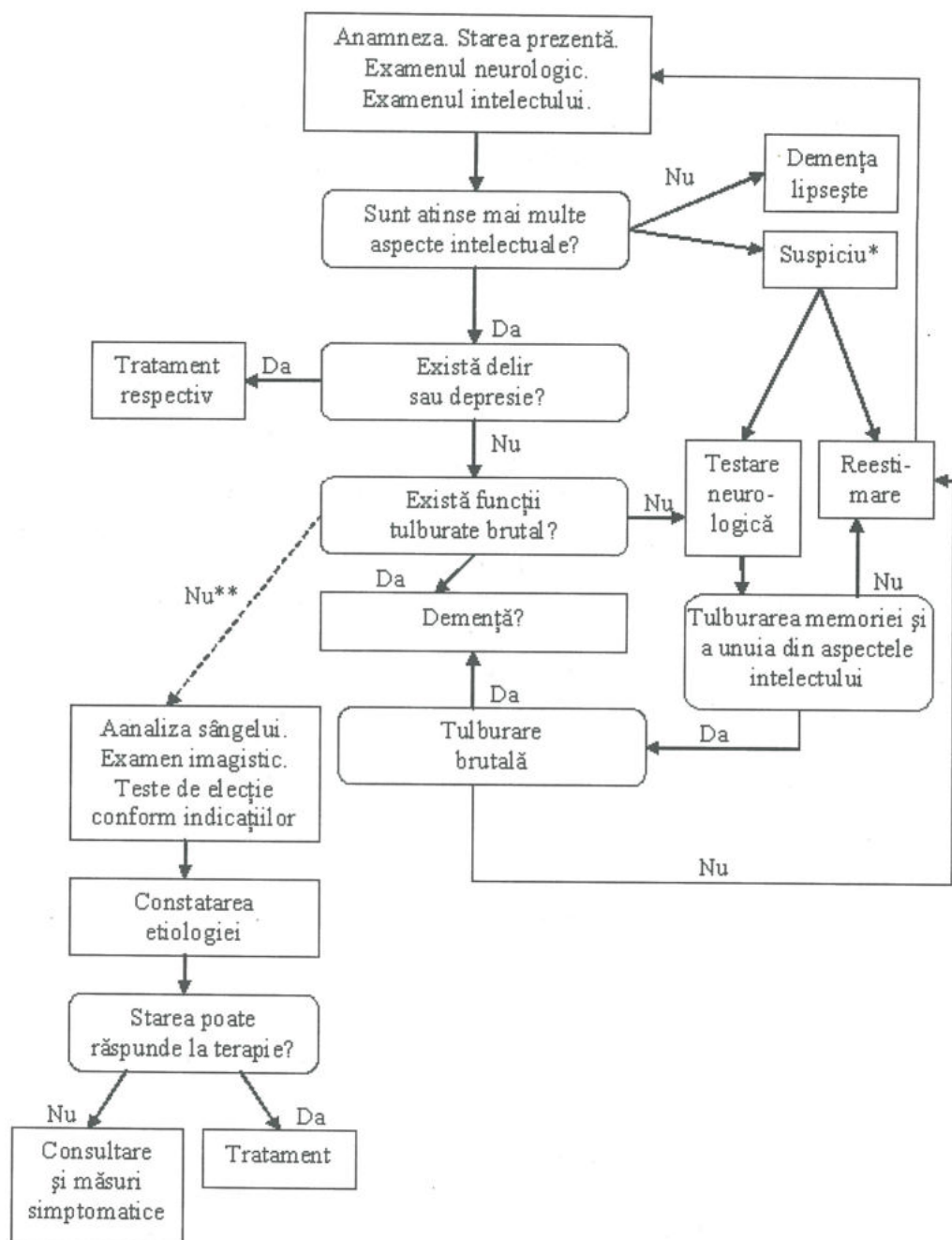


Fig. 27. Algoritm de diagnosticare și tratare a demenței.

* Date alerte în anamneză sau pericol pentru obligațiile profesionale fără semne vădite de tulburări mentale.

**Este știut că unii specialiști reali-zează un examen general (cu excepția testării neuropsihologice) chiar și în lipsa tulburărilor funcțiilor.

Cercetările clinice efectuate în lotul bolnavilor cu HDPE nu au constatat efect pozitiv de la aplicarea preparatelor din grupul I, inclusiv a papaverinei, ciclandelatului, izoxsuprinei, vincaminei. Ciik P. și James J. au ajuns la concluzia că aceste remedii sunt inaplicabile în BA și BP.

Mai bine este studiat efectul hiderginei. O parte din autori au observat anumite rezultate pozitive care reflectă dinamica în sferile de comportament și emotivitate, cu efect mai scăzut asupra componentelor mnezice și ecognozice. Într-o altă lucrare efectul terapeutic pozitiv al hiderginei a fost observat în administrarea de lungă durată a preparatului și în doze mai masive decât obișnuite (6-9 mg/zi față de 3-4,5 mg/zi). Cercetările ulterioare au confirmat parțial rezultatele prezentate mai sus (fără a se înregistra efect pozitiv asupra componentelor mnezice și cognitive în ansamblu).

În opinia unor autori (Cook P. et al.) cavintonul contribuie la ameliorarea memoriei și stării generale la senescență și poate fi aplicat în geriatrie pentru profilaxia îmbătrânirii precoce, însă în BA acest remediu este inefficient.

Un nou preparat, **denbufilina**, din grupul oxo-alchil-xantinei, precizat pentru tratarea afecțiunilor cerebro-vasculare în experiențe pe animale a dat rezultate încurajătoare. Investigațiile clinice privind eficiența și toleranța sa pe parcursul a 3 luni au demonstrat un efect pozitiv evident la senescență și la pacienții cu demență multiinfarct (Nicholason C.D. et al.).

Neuromediatorii. Disfuncția sistemului colinergic este considerată în prezent drept unul din mecanismele principale de instalare a BA. Investigațiile neurochimice au pus în evidență o reducere considerabilă a sintezei de acetilcolină (AC), a activității acetilcolinesterazei (ACE), colinacetiltransferazei (CAT) în cortex, hipotalamus, nucleul bazal Maynert, precum și în alte compartimente ale encefalului. Procesul de degenerare a neuronilor colinergici este însoțit de formarea glomerulilor fibrilari și plăcilor senile, iar scăderea activității CAT este asociată de creșterea densității de amplasare a plăcilor senile în neocortex, deși acest raport nu este direct proporțional. Conform datelor furnizate de o serie de autori (Ischimiya Y. et al.; Jope R.S.), gradul de manifestare al modificărilor colinergice la bolnavii cu BA se află în corelație cu gradul de gravitate al tulburărilor cognitive. S-a constatat de asemenea o reducere considerabilă a numărului de receptori presinaptici M2-muscarinici ai encefalului, însă apariția plăcilor nu este întotdeauna în raport cu degenerescența neuronilor colinergici. În favoarea acestui fapt pledează concentrația stabilă de M1-colinoreceptori în neocortex, care sunt situați pe

membrana postsinaptică și facilitează conductibilitatea neuronală. Dat fiind că numărul de receptori M1-colinergici postsinaptici ai neocortexului în BA nu se modifică, nu este exclus că menținerea nivelului de receptori se realizează prin compensare, observabilă în leziunile experimentale ale inervației colinergice corticale (Foster N.L. et al.; Whitehouse P.J. et al.). Starea proceselor colinergice din encefal depinde în mare măsură de influența factorilor genetici. De exemplu, s-a demonstrat că la pacienții cu boala Alzheimer alela ϵ -4 a apolipoproteinei E - APOE - se întâlnește mai frecvent decât la indivizii indemni (Corder et al.). Deficitul de activitate presinaptică colinergică a acetiltransferazei, în calitate de marker, în compartimentele frontale ale encefalului (Soininen et al.) în porțiunile temporale ale encefalului și în hipocamp (Poirier et al.) este mai pronunțat la purtătorii alelei APOE ϵ -4 în raport cu purtătorii alelei APOE ϵ -3. În baza acestor date am putea presupune că APOE ar avea un rol deosebit în procesele colinergice la rândul lor sunt foarte importante pentru menținerea homeostazei fosfolipidelor în sinteza acetilcolinei în neuroni (Schneider et al.). Este un lucru firesc, că acumularea datelor privind prezența unui proces patologic la nivelul sistemului colinergic a constituit un impuls definitoriu în căutarea diferitelor remedii colinergice pentru terapia patogenetică a BA.

Remediile colinergice (RC)

RC după mecanismul acțiunii farmacologice se subdivizează în presinaptice sau precursori ai AC, sinaptice, stimulatori sinaptici sau inhibitori de ACE, și agoniști postsinaptici.

P r e c u r s o r i i AC. Sinteza de AC se realizează din colină și acetilcoenzimă, fiind catalizată de CAT. Vehicularea colinei prin bariera hematoencefalică este mediată de sistemul aminospecific de vectori cu afinitate scăzută și crescută pentru colina transcendentă peste limitele oscilațiilor fiziologic admisibile ale concentrației sale în plasmă. Sinteza AC în fibrele nervoase colinergice terminale se află în corelație directă cu aportul de colină de către un vector sodio-dependent de înaltă afinitate, însă creșterea nivelului de colină accesibilă nu influențează direct eliberarea spontană a AC.

Cercetările clinice ale colinei și lecitinei în lotul bolnavilor cu BA a dat rezultate aleatorii, iar uneori chiar contradictorii (Crook T.; Hollander E. et al.). În cercetările efectuate de P. Fovall et al. după administrarea a 6-16 g/zi de clorură de colină la pacienți s-a constatat creșterea numărului

lui de cuvinte restituite (ca performanță mnezică). S-a constatat de asemenea o ușoară influență pozitivă asupra componentelor memoriei de durată după administrarea a 35 g/zi de lecitină. Deși rezultatele acestor investigații se aflau în consonanță cu cele furnizate de alți autori, nu s-a observat o ameliorare substanțială în performanțe de testare și în starea funcțiilor cognitive sub influența lecitinei și clorurii de colină. S-a înregistrat doar un efect pozitiv pasager asupra proceselor de idee și de comportament la bolnavi, în special, ameliorarea activității în orele matinale, ceea ce corespundea nivelului superior de colină în plasma sanguină.

În cadrul unei cercetări (Ueintraub S. et al.) bolnavii timp de 6 luni au fost tratați cu doze masive de lecitină (25 g / zi fosfatidilcolină 90%). Rezultatele obținute au fost confruntate cu cele ale bolnavilor din lotul martor, cărora li s-a dat placebo. S-a constatat că administrarea de lungă durată a lecitinei poate decelera progresul BA și că rezultate bune în tratamentul cu clorură de colină și lecitină sunt posibile doar la etapele precoce ale afecțiunii.

Cercetările ulterioare (Crook T.; Weinstein H.C. et al.) cu placebo, colină și lecitină urmate de testarea funcțiilor cognitive nu au furnizat date persuasive.

Un alt precursor al AC, **dianolul**, a fost aplicat încă în câteva experiențe (Growdon J.H. et al.; Leon J. et al.; Volger B.W.), însă efectul lui terapeutic nu a fost remarcat pentru nici unul din simptomele afecțiunii. Probabil că rezultatele negative constituie o consecință a procesului de degenerescență profundă a neuronilor colinergici, iar celulele restante nu erau în măsură să compenseze activitatea funcțională.

Monoterapia cu aceste remedii s-a dovedit a fi puțin eficientă în BA, însă prezintă un anumit interes practic în administrare complexă asociată cu agenți ce sporesc nivelul de activitate a neuronilor presinaptici (de exemplu, asocierea remediilor nootrope și anticolinesterazice). Rezultatele acestor investigații vor fi deliberate în continuare.

Stimulatorii sinaptici: sau inhibitorii colinesterazei, previn degradarea AC, sporindu-i astfel concentrația. Din reprezentanții acestui grup cea mai studiată este fizostigmina. Acest remediu trece prin bariera hematoencefalică și influențează neuronii colinergici centrali. Efectul fizostigminei a fost studiat pe modele de boală Alzheimer în experiențe pe animale cu distrugerea nucleului bazal Maynert. S-a demonstrat că remediu are efect pozitiv asupra diverselor componente mnezice față de lotul martor. Suspendarea fizostigminei făcea să se revină deficitul inițial al funcțiilor cognitive. Însă același remediu nu a ameliorat substanțial

performanțele la testele care necesită o anumită succesiune a acțiunilor și orientare în spațiu. Investigațiile clinice ulterioare au confirmat efectul de ameliorare pasageră de către fizostigmină a memoriei bolnavilor de BA, în special la stadiile precoce ale afecțiunii. Un efect terapeutic mai pronunțat s-a înregistrat în cazurile administrării intravenoase, pe când administrarea parenterală avea doar un efect infim asupra funcțiilor cognitive. Ulterior, însă, s-a constatat (Hunter R. et al.), că fizostigmina conduce la ameliorarea temporară a memoriei fără a avea un efect pozitiv asupra intelectului și componentelor comportamentale ecologice (Sano M. et al.). Astfel s-a ajuns la concluzia că fizostigmina ameliorează pre-dilect funcțiile prosexice și nu cele mnezice, deci, prin urmare, este puțin utilă în terapia BA (Peters B. et al.).

De menționat, că aplicarea fizostigminei este grevată de pericolul unor fenomene adverse, de intervalul minim dintre dozele terapeutice și cele toxice. Acest preparat se caracterizează prin resorbție sangvină minimă, perioadă de semiexcreție scurtă, ceea ce frânează aplicarea sa curentă în practica clinică. Prezența unei ferestre terapeutice în procesul tratamentului cu fizostigmină a fost observată recent. Au fost puse în evidență două faze de utilizare a preparatului: faza de tatonare a dozei și faza medicației. Dozele masive au efect negativ. Se consideră că aceste rezultate vor avea un rol deosebit în alegerea dozei curative și vor influența aplicarea în perspectivă a preparatului pentru medicația BA. Volger B. a efectuat o investigație controlată cu placebo a fizostigminei pe 16 bolnavi cu BA în stadiile precoce și medii ale afecțiunii timp de 3 luni. Fiecărui bolnav i se administra doza potrivită de preparat sau placebo. La 7 din 10 bolnavi tratați cu preparatul în cauză, spre deosebire de alți 6 bolnavi, care au beneficiat de placebo, s-a constatat o ameliorare mnezică fără efect asupra altor aspecte ale funcțiilor cognitive. După determinarea dozei terapeutice optime, administrând alternativ placebo și fizostigmină la unii și aceiași bolnavi de BA Sevush S. et al. au constatat o ameliorare a stării generale la 60% din numărul bolnavilor. Cura a durat 6 luni. Autorii afirmă, că preparatul este eficient la o anumită categorie de bolnavi, iar reacția la tratament poate fi pronosticată, dar cu condiția ca bolnavii să fie supuși preliminar unor teste polipofil și să se aprecieze nivelul sangvin al colinei. În afară de fizostigmină, în literatură se notează încă un stimulator sinaptic, tetrahydroaminoacridina (THA) cu acțiune pozitivă asupra funcției cognitive la bolnavii cu BA.

Tacrina sau tetrahydroaminoacridina este un drog cu acțiune centrală care induce un blocaj reversibil al acetilcolinesterazei; acest drog

În prezent este patentat și comercializat pentru tratarea bolii Alzheimer în numeroase țări (Svensson et al.; Schmidt et al.). În numeroase țări industriale, inclusiv în SUA, Franța și Germania acesta este unicul drog admis pentru tratarea bolii Alzheimer (Gutzmann et al.).

Prin tomografie cu emisie de pozitroni la pacienții cu BA sub tratament cu tacrină a fost demonstrată ameliorarea activității funcționale a encefalului (Corder et al., în curs de apariție). În cercetările efectuate de Nordberg et al., tacrina se administrează câte 80 mg/zi în cură de 3 luni. Concentrația de tacrină în plasmă constituia 8 ng/l, activitatea colinesterazei plasmei se reducea cu circa 34% +/-5%. Nordberg et al., au constatat că există o corelație intimă între constanța cinetică pentru miacină (11 C) în cortexul regiunii temporale și starea funcțiilor simbolice (după MMSE) la pacienții cu boală Alzheimer. Sub tratament cu tacrină în cură de 3 luni la pacienții cu BA s-a înregistrat o reducere considerabilă a acestei constante în regiunile temporale (cu 15%); aceasta mărturisește despre intensificarea fixării miacinei de către receptorii respectivi la pacienți, purtători ai alelei APOE ε-4. S-a constatat de asemenea că chiar și o administrare de o singură dată a tacrinei exercită un efect pozitiv: la 15 din 24 de pacienți s-au ameliorat indicatorii de testare a funcțiilor simbolice; cercetările s-au făcut pe fondal de martor cu placebo. Ameliorare după tratament s-a constatat la toți pacienții, care anterior prezentau tulburări pronunțate ale metabolismului de glucoză în regiunea parietală stângă. S-a constatat o corelație relevantă între gradul de manifestare a efectului curativ și concentrația de tacrină în plasmă (0,1-58 ng/l) și gradul de inhibare a activității colinesterazei (9-42%). Plus, s-a observat o creștere importantă a coraportului α/β al activității electroencefalografice în lobii frontali în raport cu placebo. Ameliorarea sub tratament cu tacrină se producea mai frecvent la pacienții cu atrofiere mai puțin pronunțată a hipocampului (Riekkinen et al.). Conform unor date, tacrina este mai eficientă la pacienții care nu sunt purtători ai alelei APOE ε-4 (Poirier et al., în curs de apariție).

Date de achiziție recentă vorbesc despre faptul că acțiunea tacrinei vine nu numai de blocada acetilcolinesterazei, ci și de influența nemijlocită asupra receptorilor nicotiniци centrali (Inilsson et al.; Perry et al.; Flynn et al.), precum și de activarea directă a colinoreceptorilor M1 cu intensificarea secreției de acetilcolină (Svensson et al.). Această problemă capătă o importanță deosebită dacă ținem cont de faptul că funcția receptorilor nicotiniци în boala Alzheimer se tulbură brutal (Nordberg et al.). S-a constatat că stimularea receptorilor nicotiniци conduce la instalarea efectului neuroprotector pe fondalul acțiunii citotoxice a glutamatului

(Akaike et al.). În experiențe pe animale a fost demonstrat că administrarea tacrinei sporește numărul de receptori nicotinici (Inilsson-Hakansson et al.). Recuperarea funcțiilor receptorilor nicotinici sub tratament îndelungat cu tacrină s-a constatat de asemenea și la om *in vivo* cu ajutorul tomografiei cu emisie de pozitroni (Inerdborg et al.).

Conform datelor furnizate de Svensson et al., 1997, tacrina manifestă o afinitate înaltă pentru receptorii nicotinici *in vitro*. Când tacrina se administrează în doze mici în cure îndelungate numărul de receptori nicotinici se mărește considerabil; mărirea dozei de tacrină conduce la diminuarea numărului de situsuri de fixare (Svensson et al.). Dozele în limita cărora s-a constatat sporirea numărului de receptori nicotinici fac parte din zona limitei inferioare a intervalului terapeutic (Johansson et al.). Aceasta se produce probabil datorită acțiunii asupra mecanismelor posttranscrivionale (Svensson et al.). Efecte similare s-au constatat în caz de administrare simultană a niacinei și agoniștilor receptorilor nicotinici (Zhang et al.; Marks et al.). Plus, din datele furnizate de Svensson et al., rezultă că fixarea tacrinei se produce nu numai cu situsul activant alosteric al receptorilor nicotinici, ci și cu situsul acetilcolinic al acestor receptori. A fost surprins un efect aditiv de 10% de la utilizarea simultană a tacrinei și niacinei *in vitro*.

Numeroși cercetători au remarcat prezența la tacrină a unor efecte adverse brutale și numeroase, de exemplu, influență nefavorabilă asupra ficatului (Cummings et al.). Valoarea terapeutică a tacrinei se reduce din cauza accesibilității sale scăzute în caz de administrare *per os*, de frecvența înaltă a efectelor adverse asupra tractului gastro-intestinal și ficatului, precum și de faptul că ea nu este întotdeauna eficientă (Weinstock).

Galanthamina hydrobromid. Galanthamina, un alcaloid terțiar, izolat din bulbi de *Galanthus* și *Narcissus*, constituie un inhibitor specific activ la administrare *per os*, reversibil al acetilcolinesterazei encefalului (Paskow et al., 1986; Harvey et al.). S-a constatat că galanthamina hydrobromid posedă afinitate la receptorii nicotinici și acțiunea lui sub tratament de lungă durată vine nu numai de blocarea acetilcolinesterazei. Acest drog este fixat de situsul alosteric activator al receptorilor nicotinici. S-a constatat de asemenea, că galanthamina este fixată nu numai de situsul alosteric al receptorilor nicotinici, ci de situsul acetilcolinic al receptorilor nicotinici (Svensson et al.). Rezultatele investigațiilor efectuate de Svensson et al., au demonstrat că administrarea galanthaminei hydrobromid induce creșterea numărului de receptori nicotinici cu cca 25%; mărirea dozei conduce la scăderea numărului de receptori nicotinici cu cca 58%.

Rezultatele cercetărilor preliminare sugerează că acest drog ar avea perspective în terapia demenței senile tip Alzheimer (Dal-Bianco et al.; Wilcock et al., 1993; Kewitz et al.). În cercetările lui Wilcock et al., galanthamina hidrobromid se administrează câte 22,5-30,0 sau 45,0 mg/zi per os în trei prize în timpul mesei. Tratamentul începea cu 5 mg de preparat de două ori pe zi (în prima și a doua zi de tratament) cu mărirea treptată a dozei la intervale de 2-3 zile până la atingerea dozei calculate (la a cincea, a opta și a paisprezecea zi de cercetare), apoi urma o perioadă de 10 săptămâni de tratament cu doză invariabilă.

Autorii susțin că galanthamina hidrobromid constituie un drog eficient, bine tolerat, a cărui aplicare conduce la ameliorarea funcțiilor simbolice la pacienții cu demență senilă de tip Alzheimer (Wilcock et al.). Cea mai rațională schemă de administrare a galanthaminei hidrobromid este cura în doze de 30 mg/zi pe parcursul a 12 săptămâni și peste. Datele furnizate de Wilcock et al., mărturisesc despre tolerarea perfectă a preparatului. În caz de administrare simultană a unui tratament antivomitiv, toleranța preparatului este superioară. La debutul tratamentului este necesară titrarea dozei.

Metrifonat (0,0 – dimetil – (1 – hidroxil – 2,2,2 – tricloretil) – fosfonat) de asemenea face parte din drogurile care inhibează acetilcolinesteraza. Metrifonatul se utilizează în practica clinică mai mult de 30 de ani pe parcursul cărora au fost semnalate foarte puține cazuri de fenomene adverse serioase. Metrifonatul se comercializează sub denumirea de Bilarcil pentru tratamentul schistosomiazei începând cu anii 60. Practica denotă că acest preparat satisface plenar criteriile și condițiile impuse drogurilor din această clasă: accesibilitate biologică înaltă, efecte adverse minime, eficiență înaltă (Schmidt et al.). Metrifonatul traversează ușor bariera hematoencefalică, induce o inhibiție îndelungată a acetilcolinesterazei encefalului, ceea ce face posibilă administrarea sa într-o singură priză/zi, are acțiune selectivă asupra proceselor colinergice, ceea ce și lărgeste considerabil diapazonul terapeutic (Schmidt et al.). Prin experiențe pe animale de laborator și prin atestări clinice pe oameni s-a constatat că metrifonatul este bine tolerat (Holmstedt et al., 1978; Hinz et al.; Bieber et al.). La administrarea metrifonatului în doze antischistomatoase - 7,5-15 mg/kg corp cu intervale de 2-4 săptămâni, de obicei 3 doze la o cură, s-au constatat doar efecte adverse minime fără toxicitate sistemică sesizabilă. Aceasta se explică prin faptul că metrifonatul, spre deosebire de alți inhibitori ai acetilcolinesterazei, inclusiv tacrina (Hinz et al.), inhibă treptat acetilcolinesteraza. Metrifonatul nu manifestă activitate anticoli-

nesterazică inerentă; odată administrat el suportă o conversiune non-enzimatică în principiul său activ - 2,2-dimetildiclorovinilfosfat, acesta fiind un inhibitor forte al colinesterazei (Holmstedt et al.; Nordgren et al.). Inhibarea enzimei este ireversibilă; recuperarea activității enzimatice se realizează din contul sintezei unor noi rate de acetilcolinesterază (Taylor et al.). Au fost efectuate confruntări ale efectelor metrifonatului cu efectele drogurilor deja bine studiate, care sînt inhibitori reversibili ai acetilcolinesterazei (de exemplu, fizostigmina și tacrina). În experiențe pe șobolani s-a demonstrat că metrifonatul este un inhibitor mai puternic al acetilcolinesterazei și are efecte adverse mai mici, ba mai are un avantaj - durata mare a acțiunii, menținerea unui nivel stabil de concentrație a acetilcolinei în encefal și lipsa efectului inhibitor asupra secreției acetilcolinei (Hallak et al.).

Influența metrifonatului asupra funcțiilor cognitive a fost studiată în repetate rânduri pe animale (Kronforst et al.; Giovannini et al.; Schmidt et al.; Nabeshima et al.; Riekkinen et al., Van der Stau et al.). Eficiența metrifonatului a fost confirmată prin cele mai diferite teste ale funcțiilor cognitive (Schmidt et al.).

Becker et al., au demonstrat inocuitatea și eficiența metrifonatului în boala Alzheimer. Activitatea acetilcolinesterazei sub tratament se reducea cu 55,9%. Efectul depindea de doză, efectele adverse grave erau tranzitorii și mai puțin pronunțate; în fond, din acestea făceau parte tulburările gastro-intestinale.

Cummings et al., au efectuat o investigație a metrifonatului, administrându-l în doze de întreținere 0,25 mg/kg corp, 0,4 mg/kg corp 0,65 mg/kg corp și 1,0 mg/kg corp într-o singură priză în cură de 2 săptămâni. Doza de saturație constituia respectiv 0,5 mg/kg corp, 0,9 mg/kg corp și 2,0 mg/kg corp. Activitatea acetilcolinesterazei se inhiba aproximativ cu 50%. Tolerarea preparatului era bună. Fenomenele adverse interesând tractul gastro-intestinal erau instabile și slab pronunțate, manifestându-se mai frecvent în faza de saturație. Bradicardia înregistrată uneori și scăderea tensiunii arteriale nu au avut consecințe clinice.

Din pacienții tratați cu metrifonat, 91% au beneficiat de acest drog fără întrerupere. Doar în 6% din cazuri drogul a fost suspendat din cauza instalării efectelor adverse. Dozele medii și mari erau bine suportate; testele funcțiilor cognitive au relevat un efect pozitiv asupra manifestării bolii Alzheimer.

Eptastigmina, încă un inhibitor modern cu efect retard al colinesterazei (heptylphysostigmine, MF-201, L-693-487) (Brugani et al.). Inhibarea acetilcolinesterazei în encefal indusă de acest drog, spre deosebire

de inhibarea acestei enzime în hematii, este ireversibilă (Moriearty et al.). În raport cu physostigmina și tacrina, epistigmina are o durată de acțiune de mult mai mare durată (Troetel et al.). Ameliorarea funcțiilor cognitivo-comportamentale a fost înregistrată în experiențe pe rozătoare (Dawson et al.), și pe primate (Rupiniak et al.).

Epistigmina este bine tolerată atât de indivizi tineri (Goldberg et al., 1991; Imbimbo et al.), cât și de senescenti (Swift et al.) în doze de 30 mg într-o singură priză. În prize repetate doza maximă tolerabilă nu a fost studiată (doza maximală luată în studiu constituie 32 mg x 3/zi) (Troetel et al.). Instalarea efectelor adverse este corelată cu gradul de inhibiție a colinesterazei (de obicei peste 70%). Perioada de semirecuperare a activității acetilcolinesterazei constituie 10 ore; după 24 de ore de la administrarea a 30 mg de drog inhibiția restantă a enzimei constituie 13%.

A fost tatonată posibilitatea recuperării funcțiilor cognitive sub tratament cu eptastigmină după administrarea intramusculară a scopolaminei (0,4 mg) (Lines et al.). A fost demonstrat că eptastigmina ameliorează funcțiile mnestice tulburate de scopolamină.

Troetel et al., au cercetat eficiența eptastigminei pe subiecții cu boala Alzheimer. Prin psihometria funcțiilor simbolice s-a constatat că acest drog este operant în doze de 20 mg x 3/zi. Conform datelor furnizate de o altă cercetare efectuată de aceiași autori, doza maximă tolerabilă pentru acest drog estimată prin mărirea treptată a dozării, constituie 40 mg x 3/zi. A fost dovedit că cea mai rațională doză de prescriere pentru eptastigmină este de 20 mg x 3/zi. În cadrul unei cercetări ulterioare (Troetel et al., 1997) au efectuat titrarea expeditivă a dozei de eptastigmină pe parcursul a trei săptămâni: doza constituia 20 mg, 30 mg și 40 mg x 3/zi. În două cazuri din 59 a survenit o neutropenie reversibilă. Efectele adverse de tip colinergic se instalau dacă acetilcolinesteraza era inhibată mai mult decât 50%.

După numeroase investigații putem afirma că eptastigmina constituie un drog bine tolerat cu acțiune îndelungată. Rezultatele cercetărilor clinico-farmacologice denotă că, chiar în administrarea enterală, acest drog tranzitează bariera hematoencefalică. Influența asupra funcției colinergice este liniar proporțională dozei, pe când asupra funcțiilor mnestice nu este liniară. Administrarea de eptastigmină în doză de 40-70 mg/zi este ușor tolerată și relativ inocuă; pe fondul unei inhibări moderate a acetilcolinesterazei (30-40%) se obține o influență maximă asupra funcțiilor cognitive. Prin cercetări speciale s-a constatat de asemenea că administrarea eptastigminei în doză de 15 x 3/zi în cură de 25 de săptămâni este bine tolerată de subiecții cu boala Alzheimer. A fost

demonstrată și influența eptastigminei asupra proceselor cognitive și asupra fenomenelor funcționale în boala Alzheimer; când procesul morbid este mai avansat, efectul drogului se arată mai pronunțat (Trotel et al.).

NXX-066 și **E2020** sunt niște inhibitori ai acetilcolin-transferazei studiați de Svensson et al. în 1997. S-a constatat că efectele lor nu se reduc doar la inhibarea activității acetilcolinesterazei. În cure de durată aceste droguri influențează asupra situsului ce activează alosteric receptorii de niacină; afinitatea lor pentru acest situs este inferioară în raport cu tacrina și superioară în raport cu hidrobromura galanthaminei (Svensson et al.). Totodată, acești compuși nu sunt fixați de situsul acetilcolinic al receptorilor de niacină. Administrarea simultană a NXX-066 și E2020 cu niacină are un efect aditiv *in vitro*, 68% pentru NXX-066 și 36% pentru E2020. Conform datelor relatate de Svensson et al., 1997, NXX-066 și E2020 influențează procesul de recuperare a funcționalității receptorilor de niacină similară cu cea a acțiunii niacinei, pe când tacrina și hidrobromură de galanthamină exercită în acest sens o influență de 6 ori mai redusă.

Acest remediu dă un efect anticolinesterazic mult mai puternic și mai îndelungat.

Agoniștii postsinaptici.

Funcția colinergică poate fi ameliorată prin stimularea directă a receptorilor postsinaptici, care în BA rămân relativ intacti. Pornind de la acest raționament, atât în experiență, cât și în condiții clinice a fost cercetată acțiunea unei serii de agoniști colinergici direcți, notamente: pilocarpina, arecolina, β necolul, oxotremorina. În mod special, în experiență pe animale Caine E. a demonstrat, că pilocarpina (3 mg/kilocorp) stimulează activitatea de căutare a hranei, la care participă memoria etalonată. Arecolina (0,075-0,15 mg/kilocorp) intensifică procesul de învățare în testele de recunoaștere a obiectelor. Însă, ca și în cazul cu fizostigmina, suspendarea preparatului readucea nivelul funcțiilor cognitive la valoarea inițială. S-a constatat de asemenea că funcțiile cognitive la animalele cu nucleu bazal Meynert deteriorat în procesul terapiei rămâneau în urmă față de performanțele din lotul martor. Probabil, că aceste preparate declanșează activarea colinergică și hipersensibilitatea denervațională mai curând prin mecanisme periferice decât centrale. Flod J. și Cherkin A., studiind acțiunea arecolinei, au demonstrat posibilitatea diminuării amneziei cu 70-90% de la nivelul inițial, indus de administrarea scopolaminei. Însă aceste rezultate vin întrucâtva în contradicție cu datele furnizate de B. Bortus et al..

SB 202026 (memric; R-(Z)-alfa-1-azabicio (2.2.2.) octan-3-acetonitril) este un nou agonist funcțional selectiv și parțial al M1-muscarinei, sintetizat pentru terapia simptomatică a bolii Alzheimer (Kumar et al.).

Rezultatele testării clinice preliminare ale agoniștilor muscarinici, notamente, areocolina, RS86, oxatremolina și βnecolul au fost decepționante. Aceste droguri, fie că aveau o accesibilitate biologică minimă, fie că erau grevate de efecte adverse brutale prin acțiunea lor asupra receptorilor muscarinici periferici (Sunderland et al.; Wettstein et al.; Tairot et al.; Penn et al.; Davis et al.). Din efectele adverse fac parte vomituritia, voma, dereglările gastro-intestinale, hiperhidroza și ptialismul, precum și perturbările cardiovasculare. Descoperirea ulterioară a subtipurilor de receptori muscarinici (Bonner et al.) a pus în evidență specificitatea lor organică și chiar deosebirea lor în limitele encefalului, ceea ce a impulsionat căutările unor agoniști muscarinici cu specificitate subtipică. Deși subtipurile M1, M2 și M3 se întâlnesc atât în țesutul nervos al encefalului, cât și la periferie, receptorii M1 predomină în cortexul regiunii frontale și hipocampului, pe când receptorii M2 și M3 prevalează la periferie, mediind efectele colinergice asupra sistemelor cardiovascular, respirator și secretor (Enz et al.). Prin urmare, administrarea de agoniști specifici ai colinoreceptorilor M1 poate conduce la ameliorarea funcțiilor simbolice fără instalarea unor efecte adverse periferice ce vin de stimularea receptorilor M2 și M3.

SB 202026 a fost elaborat cu scopul de a reduce eventualitatea și efectele adverse colinergice, însă, fără a diminua influența sa asupra funcțiilor simbolice (Kumar et al., 1997). S-a constatat că la administrarea drogului în doză de 50 mkg x 2/zi, acesta este bine tolerat; în doză de 100 mkg x 2/zi se observă ascensiunea efectelor adverse descrise mai sus, în special a hiperhidrozei (Cooper et al.). Restul efectelor adverse se înregistrează mult mai rar. Influențe negative asupra sistemului cardiovascular nu au fost atestate (Kumar et al.).

În investigațiile sale Kumar et al., 1997, prescria acest drog pacienților cu diagnostic probabil de boala Alzheimer în doze de 25 mkg, 50 mkg sau 75 mkg x 2/zi. Examenul stării pacienților se efectua după 14 săptămâni de observare clinică.

Aplicarea unei testări speciale a funcțiilor cognitive a arătat că SB 202026 constituie un preparat eficient în tratarea pacienților cu boala Alzheimer virtuală (Kumar et al.). A fost atestată o ameliorare statistic relevantă a stării sub tratament cu acest drog în toate dozările notate mai sus. Toleranța pentru SB 202026 a fost bună, iar în cazul dozelor de 25 mkg x 2/zi ea nu avea nici o diferență de placebo. Mărirea dozelor de

O parte de investigații au furnizat rezultate dubioase sau negative. În alte lucrări s-a remarcat un efect pozitiv minim. Chouinard G. et al. au constatat o fereastră terapeutică în care rezultatul pozitiv se obținea prin doze inferioare de preparat (2,4 g/zi) și din contra, dispărea în cazul dozelor masive (4,8-9,6 g/zi). Steigink A. menționează că efectul pozitiv se constată pentru astfel de indicatori ai funcțiilor corticale superioare, cum este dispoziția, activitatea motorie, funcția cognitivă, precum și impresia de ansamblu a cercetătorului despre eficiența medicamentului. Nu este exclus, că heterogenitatea rezultatelor ține de discrepanța dintre diversele moduri de abordare a obiectului de studiu, criteriilor de selecție și gradul de gravitate al bolnavilor, precum și de durata perioadei de observare.

Mai mult optimism a insuflat efectul dat de piracetam în asociere cu preparatele colinergice (Growdon J. et al.; Serby M. et al.). Prin experiențe pe animale folosind piracetam în asociere cu colină a fost constatat un efect sinergic al acestor preparate prin testări pentru performanță mnezică. S-a obținut de asemenea efect pozitiv în cercetările clinice la administrarea asociată a piracetamului și colinei la bolnavii cu BA. În acest cadru dinamica indicatorilor funcțiilor cognitive pe fondalul tratamentului era în corelație directă cu concentrația colinei în hematiile bolnavilor. Aceasta sugerează că piracetamul reduce nivelul de AC în hipocamp, probabil prin intensificarea eliberării de ACE. S-a creat impresia că farmacologia piracetamului nu este chiar atât de nespecifică cum se credea odinioară, iar sinergismul acestor două remedii constituie, probabil, o parte a unui mecanism de ordin mai general.

Oxiracetamul, precum se știe, constituie un hidroxiderivat al piracetamului. Mecanismul acțiunii sale nu este elucidat definitiv, însă cercetările recente mărturisesc că el constituie un stimulator nespecific al metabolismului encefalului. Acțiunea farmacologică a piracetamului ține de ridicarea nivelului de captare cu afinitate înaltă a colinei la nivelul hipocampului și cortexului. În experiență pe animale de laborator s-a demonstrat posibilitatea prevenirii amneziei induse de scopolamină și ameliorarea procesului de memorizare. Cercetările clinice au furnizat rezultate mai convingătoare de la administrarea acestui preparat în BA față de piracetam, ceea ce se referă în primul rând la componentul mnezic. A fost semnalat faptul de ameliorare a activității cotidiene la 2 din 4 bolnavi cu formă ușoară și la 5 din 15 cu forma moderată a afecțiunii. Efectele adverse au fost minime.

Pramiracetamul este un analog al piracetamului. Se presupune că mecanismul său de acțiune ține de sporirea concentrației cu înaltă afinitate de captare la nivelul hipocampului. În acest cadru nu este vorba de

un efect direct, ci de o consecință a creșterii cantității de AC din cauza prezenței unei ferestre terapeutice (ca și în cazul piracetamului). Experimentarea clinică a preparatului a demonstrat că el este bine tolerat, are activitate promptă și dă un anumit efect terapeutic pozitiv. Testarea indicatorilor funcțiilor neuropsihice a pus în evidență relevanța efectului preparatului asupra unor indicatori cum sunt: dispoziția, motivația și o influență insignifiantă asupra funcțiilor cognitive.

Un alt preparat nootrop - EB-1881 G, constituie un derivat al piroolidinonului cu proprietăți colinergice în special pentru receptorii M1. S-a demonstrat de asemenea proprietatea lui de a stimula circulația encefalului, a ameliora procesul de învățare. În experiențe pe modele s-a constatat totuși că EB-1881 G nu reducea gradul amneziei induse de scopolamină, cercetările clinice au pus în evidență doar anumite efecte pozitive minime ale preparatului asupra indicatorilor funcțiilor psihice superioare. Acest remediu se prezintă de asemenea drept antidepresiv minor.

Aniracetamul este de asemenea un derivat al piroolidinonului. Mecanismul de acțiune nu este cunoscut, însă administrarea preparatului la animalele de laborator ameliora componentele memoriei. Cercetările clinice nu au constatat efect pozitiv față de placebo.

Derivații **CI-911**, **CI-933**, **vincamina** și analogii lor de asemenea fac parte din remediile nootrope. Paralel cu influența asupra metabolismului cerebral, aceste medicamente acționează și asupra altor sisteme și organe, ceea ce nu se întâmplă în cazul piracetamului.

Nootropul CI-911 în cercetări experimentale pe cobai diminuează gradul amneziei cauzate de scopolamină, însă testările clinice ale bolnavilor nu au pus în evidență ameliorare considerabilă a funcțiilor lor cognitive și sociale (deși ele erau superioare decât în lotul bolnavilor ce au beneficiat de piracetam).

Peritinolul posedă acțiune antianoxică, contribuie la stimularea utilizării glucozei, inclusiv în stările de hipoxie ale encefalului. În cercetări clinice în lotul de pacienți senili cu demență vasculară s-a constatat o dinamică ușor pozitivă a indicatorilor funcției cognitive. Rezultatele psihometrice în lotul bolnavilor cu HDPE s-au dovedit a fi negative.

Rezultatele studiului clinic al acțiunii altui preparat din acest grup - gerovital H3 sînt destul de contradictorii, deși majoritatea cercetătorilor notează ineficiența acestuia în HDPE și inutilitatea administrării lui în aceste stări.

Oxygenarea hiperbarică s-a dovedit a fi puțin eficientă pentru a putea ameliora facultățile mnezice. La această concluzie au ajuns Goodnick P., Gershon S., care au aplicat aceasta metodă la 82 de pacienți.

Remediile psihotone, psihostimulatorii. Remediile psihotone influențează derularea proceselor psihice, stimulează intelectul, accelerând procesele de ideație, tonifică activitatea, remediază temporar fatigabilitatea și somnolența. Stimularea directă a sistemului nervos central poate, în special, ameliora funcțiile cognitive. Aceste date au servit drept temei pentru aplicarea psihotonicelor pentru activarea proceselor psihice, sporirea promptitudinii reacției efortului la bolnavii cu HDPE.

Cel mai studiat remediu din acest grup este metilfenilatul. În cadrul cercetărilor clinico-farmaceutice prin metoda dublu-orb cu placebo Brannonier R. et al. au obiectivat o ameliorare a funcției cognitive la administrarea preparatului în doze de 20 mg/zi. Totodată, Roymond T. a demonstrat că metilfenilatul în doze de 10 și 30 mg/zi este puțin eficient pentru corectarea funcției cognitive și, prin urmare, inutil în BA.

Studierea efectului pentilene-tetrazolului în clinica pediatrică a demonstrat că acest preparat nu este eficient în BA]. Doar în cercetări unice s-a remarcat o anumită influență pozitivă de recuperare în testele cognitive și în starea generală a bolnavilor. Nici amfetamigul, nici derivatele sale directe nu au fost aplicate la bolnavii cu BA din cauza efectelor adverse cardiovasculare. În ansamblu grupul psihostimulatorilor s-a dovedit a fi puțin eficient pentru ameliorarea mnezică și tratarea HDPE.

Neuroprotectori și agenți neurotrofici

Procesele patologice caracteristice pentru boala Alzheimer nu se limitează doar la perturbarea proceselor colinergice în neuronii cortexului emisferelor mari. Alelele APOE exercită o influență complexă și pluriaspectuală asupra proceselor metabolice din encefal, ceea ce se reflectă asupra manifestărilor clinice ale acestei patologii.

Rezultatele investigațiilor efectuate *in vivo* cu ajutorul tomografiei cu emisie de pozitroni mărturisesc că la rudele bolnavilor de boala Alzheimer cu debut tardiv, purtători ai alelei APOE ϵ -4, prezentând acuze subiective de tulburare a memoriei, era redus metabolismul glucozei în regiunea parietală stângă a cortexului emisferelor mari, spre deosebire de persoanele care nu erau purtătoare ale acestei alele (Small et al.). Reducerea metabolismului glucozei în aceleași regiuni ale encefalului s-a constatat la pacienții cu boală Alzheimer de vârstă medie, fără perturbarea funcțiilor simbolice, care erau homozigote pentru alela APOE ϵ -4 (Reiman et al.). Nordberg et al. au demonstrat că deosebit de caracteristică este modificarea metabolismului glucozei în regiunea temporo-parietală a encefalului. Asimetria modificărilor pe stânga și dreapta a fost mai pronunțată la subiecții cu dismnezii ușoare în raport cu bol-

navii de maladia Alzheimer. În afară de procesele colinergice, expresia receptorilor APOE și APOE/APOB (lipoproteină de densitate joasă) are o importanță deosebită și pentru reglarea transportului de colesterol și fosfolipide în procesul reinervării imediate și precoce (Schneider et al.). În remodelarea dendritelor și substituirea sinapselor cu ajutorul acestor receptori se intensifică captarea colesterolului de către neuroni. Probabil că perturbarea acestor procese are loc și în boala Alzheimer.

Datele expuse vin să sugereze că pentru tratarea maladiei Alzheimer pot fi utilizați neuroprotectori și agenți neurotrofici.

Idebenona (CV-2619) constituie un derivat al benzochinonei, eficiența căruia a fost testată în diverse afecțiuni însoțite de demență (Gutzmann et al.). În experiențe pe animale s-a înregistrat un efect pozitiv al drogului asupra memoriei și învățării (Inagaoka et al.).

Idebenona ameliorează metabolismul encefalului și protejează membranele celulelor de peroxidarea lipidelor. Relatăriile privind efectul pozitiv al acestui drog în tulburările vasculare în encefal au fost publicate în Japonia (Otomo et al.; Takeuchi et al.). În Europa au fost efectuate testări clinice ale acestui drog în demența senilă de tip Alzheimer în cure de durată până la 3 luni (Senin et al.; Bergaasco et al.). Datele acestor cercetări au demonstrat eficiența idebenonei, pacienții fiind supuși la testare psihometrică și la aprecierea demenței după scări speciale.

Rezultatele a două investigații efectuate de Gutzmann et al. , demonstrează eficiența idebenonei la pacienții cu demență de tip Alzheimer. Idebenona se administrează câte 30 mg, 90 mg sau 120 mg x 3/zi în cură de 1 an, sub măturie placebo. Starea funcțiilor simbolice se estimează cu ajutorul unor teste speciale. Cele mai importante au fost recuperările vorbirii, urmate, după gradul de eficiență, de ecognozie și memorie. S-au constatat de asemenea ameliorări de prosexie și motorică, pe când în manifestările depresive și psihotice nu s-au înregistrat îmbunătățiri esențiale. Sub tratament cu idebenonă se surprinde o tendință la normalizarea indicatorilor de testare a funcțiilor simbolice. Analiza a demonstrat că eficiența idebenonei depinde de gradul de avansare a procesului patologic: la pacienții cu patologie mai gravă efectul este mai accentuat. Cercetările au demonstrat că acest drog în demența formă ușoară poate fi administrat doar dacă scorul pe scara ADAS (Alzheimer Disease Assessment Scale - scara psihometrică în boala Alzheimer) este de 20 și peste. De notat că la pacienții cu demență formă ușoară efectul tratamentului se obține după circa 6 luni. Ulterior efectul se menține stabil cu tendință de roburare. Cunoscând caracterul acțiunii idebenonei, putem face supoziția că ea nu poate asigura o ameliorare simptomatică promptă, însă, cel puțin

parțial, previne avansarea ulterioară a procesului patologic. În demențele mai puțin accentuate avantajele idebenonei ar fi probabil mai dificil de sesizat. La pacienții cu demență moderată (scor ADAS = 40 și peste) se pare că efectul pozitiv se face observat mai devreme.

Idebenona administrată în doza de 120 mg/zi în trei prize ca eficiență în maladia Alzheimer este comparabilă cu tacrina administrată în doză de 160 mg/zi în trei prize. Sub tratament cu tacrina deseori survin efecte adverse. În analiza efectelor adverse produse de idebenonă diferențele de placebo au fost neglijabile; e foarte probabil că din efectele adverse ar putea face parte vertijul și disomnia. Drogul este bine tolerat în curele de lungă durată (Gutzmann et al.).

Hormonii estrogeni

Obiectivele principale ale cercetărilor în această direcție au constat în detectarea steroizilor estrogeni care să posedă activitatea neurotrofă, și proprietăți de activizare a creșterii și supraviețuirii neuronilor în regiunile encefalului responsabile de sau antrenate în funcțiile simbolice (Brinton et al.).

Conform datelor investigațiilor steroizii estrogeni pot avea efecte colinergice neurotrofice și neuroprotectoare, precum și de ameliorare a funcțiilor cognitive (Simpkins et al.). Datele experimentelor pe șobolani femele, cu ovarele extirpate, denotă că terapia substitutivă cu estradiol conduce la normalizarea secreției de colină și de colinacetyltransferază de către neuroni, ceea ce previne diminuarea nivelului concentrației factorului de creștere a țesutului nervos și a ARN-ului matur al factorului neurotrofic în encefal, contribuie la ameliorarea proceselor de învățare și exercită un efect citoprotector în culturi de celule (Simpkins et al.).

Pentru prima dată sugestia că terapia substitutivă cu steroizi estrogeni ar putea ameliora considerabil starea funcțiilor simbolice la femeile suferinde de maladia Alzheimer au fost lansate de Fillit et al. în presa de specialitate aceste date au fost prezentate în 1986. Ulterior rezultatele acestor experiențe au fost reproduse de Honjo et al. și Haigon et al. care și-au publicat lucrările respectiv în 1989 și 1993; ei au remarcat o ameliorare considerabilă a stării funcțiilor simbolice la femeile cu maladia Alzheimer sub tratament cu hormoni estrogeni. Conform datelor furnizate de Honjo et al., estrogenii aveau acest efect la subiecții cu osteoporoză și concentrație sub nivel a estrogenilor în serul sangvin până la instituirea terapiei substitutive, ceea ce sugerează că la femei boala Alzheimer în unele cazuri poate fi asociată cu deficit sistemic de steroizi estrogeni. Această supoziție a fost confirmată de datele unei cercetări recente pe

femei după menopauză, efectuate de Paganini-Hill și Henderson, care denotă că la femeile care au beneficiat de terapie substitutivă cu steroizi estrogeni, virtualitatea instalării bolii Alzheimer este inferioară cu 40-60% (Paganini-Hill et al.). Date similare au fost obținute de asemenea de Ohkura et al.. Conform datelor furnizate de Henderson et al., la femeile suferinde de boala Alzheimer, care au beneficiat de terapie substitutivă cu estrogeni, indicatorii stării funcțiilor simbolice erau superiori celor înregistrați la femeile cu BA care nu au beneficiat de acest tratament, ceea ce ne face să credem că terapia substitutivă cu estrogeni reduce manifestările clinice ale bolii Alzheimer. Pentru acest raționament pledează și faptul că genotipul APOE și statutul estrogenic influențează asupra funcțiilor colinergice la subiecții cu BA (Schneider et al.); în plus, dispunem de probe că estrogenii stimulează expresia APOE (Schneider et al.).

Rolul neurotrofic al steroizilor estrogeni *in vitro*

Conform ipotezei lansate de Brinton et al., ameliorările mnestice sub tratament cu estrogeni țin de faptul că 17- β -estradiolul intensifică creșterea fibrelor de proiecție a neuronilor hipocampului; efectul se face observat imediat. Datele în favoarea acestei ipoteze au fost obținute *in vitro* de Brinton et al. Ba mai mult, Brinton et al. au stabilit *in vitro* că acest efect este specific pentru 17- β -estradiol și nu se manifestă în cazul altor steroizi. Wooley et al., în experiențe pe șobolani femele, cu ovarele extirpate, au stabilit că 17- β -estradiolul intensifică creșterea dendritelor apicale ale neuronilor piramidali în regiunea CA1 a hipocampului. Posibilitățile de folosire terapeutică a 17- β -estradiolului sunt însă limitate de faptul că administrarea lui este grevată de un risc sporit de instalare a neoformațiilor maligne în uter și glanda mamară (Brinton et al.). Pe acest fondal a început tatonarea unor steroizi estrogeni care să aibă o afinitate mai mică pentru receptorul nuclear al estrogenilor (Brinton et al.).

Equilina

În 1997 Brinton et al. au efectuat o investigație amplă *in vivo*, rezultatele căreia au demonstrat că 17- β -estradiolul, estriolul și equilina care sunt principiul activ de fond al drogului cu Premarin folosit pentru terapia substitutivă cu estrogeni are cel mai pronunțat efect neurotrofic din cei 10 steroizi estrogeni luați în studiu de acești autori. Rezultatele investigației au demonstrat de asemenea prezenta unui efect neurotrofic la mestradiol și la estron. Cea mai avantajoasă s-a dovedit a fi equilina, or ea posedă cea mai mică afinitate pentru receptorul nuclear pentru estrogeni și prin urmare utilizarea lui comportă un risc minim de instalare a

(Reiter et al.). Se presupune că acest hormon ar avea rol în procesele de îmbătrânire (Pierpaoli et al.). Se apreciază că în timpul nopții concentrația melatoninei la adolescenți sporește brusc (Reiter et al.); pe măsura îmbătrânirii secreția de melatonină se reduce, însă o scădere deosebit de brutală a concentrației de melatonină se înregistrează la pacienții cu boala Alzheimer (Skene et al.). Efectele melatoninei pot să se manifeste prin diferite căi, notamente, prin neutralizarea radicalilor liberi ai oxigenului, prin interacțiunea cu kalimodulina (Benitez-King et al.) și componentele microtubulilor (Benitez-King et al.). În afară de aceasta s-a semnalat că melatonina stimulează activitatea mecanismelor antioxidante proprii ale celulelor (Huerto-Delgadillo et al.). Un rol important revine intervenției melatoninei în homeostaza calciului, a cărei dereglare, precum s-a menționat deja, are un rol anumit în patogenia bolii Alzheimer (Mark et al., Mattson et al.; Le et al.). Melatonina blochează sporirea concentrației de calciu în mediul intracelular, amortizând acțiunea β -amiloidului.

Pappola et al., au studiat influența melatoninei asupra efectelor citotoxice ale β -amiloidului *in vitro*. Rezultatele investigației au demonstrat că melatonina are efect protector pentru neuroni contra sporirii concentrației ionilor de calciu în spațiul extracelular cauzate de β -amiloid și contra peroxidării lipidelor *in vitro*, ceea ce favorizează supraviețuirea neuronilor în cultura de celule în prezența melatoninei și β -amiloidului. Aceste fenomene au fost confirmate și verificate prin diferite metodici.

Modificarea caracterelor structurale ale β -amiloidului sau inhibiția formării lui

Pe parcursul evoluției maladiei Alzheimer familiale se produce o mutație în gena proteinei precursora a amiloidului, situată pe cromozomul 21; în consecință se instalează un proces patologic, mecanismul căruia poate fi constituit din:

- 1) acumulare generală de β -amiloid;
- 2) supraproducere de β -amiloid 42/43 cu catene lungi, a cărei succesiune aminoacidă și imprimă acestei forme proprietăți fibrilogene superioare în raport cu forma "scurtă" 39/40;
- 3) creșterea tendinței la agregare a β -amiloidului mutant.

Chiar la stadiile precoce ale bolii Alzheimer are loc o depozitare de amiloid - mase fibroase insolubile - în plăcile senile extracelulare sau neuritice (Soto et al.). Componenta principală a plăcilor senile o constituie peptida hidrofobă cu masa de 4,3 kDa, β -amiloidul codificat de segmentul unei gene mai mari a proteinei precursora a amiloidului, situat pe cromozomul 21 (Kang et al.).

În fibroblastele pacienților cu boala Alzheimer s-a detectat recent o mutație în gena presenilina-1 (PS1), situată pe cromozomul 14, ceea ce, conform datelor furnizate de literatura de specialitate, are impact cu secreția de β -amiloid în cantități anormal excesive (Martins et al.) sau cu secreția disproporționat de mare a unui β -amiloid "dolicocatenar" (Scheuner et al.). Prezența unor efecte asociate a mutației genelor proteinei precursora a amiloidului și a presenilinei-1 nu permit să afirmăm că agregarea și depozitarea β -amiloidului constituie elementul critic în patogenia bolii Alzheimer (Hardy et al.).

În afară de depozitele amiloide, β -amiloidul a fost detectat la om în formă solubilă în LCR și în plasmă (Shoji et al.; Seubert et al.). Atât varianta solubilă cât și cea insolubilă a β -amiloidului sunt prezentate de peptide cu catene de lungime variată care manifestă o anumită eterogenitate a resturilor amino- și carboxilice din care factorii fundamentali le constituie secvențele 1-40 și 1-42 (Soto et al.). Omologii sintetici ai peptidelor 1-40 și 1-42 ale β -amiloidului constituie niște derivate cu catene mai scurte, care formează *in vitro* fibrile amiloide, cu o conformație stratificată β -pliată (Casano et al.; Kirschner et al.; Soto et al.). Modificarea consecutivității acestor peptide sintetice provoacă reducerea hidrofobiei și / sau gradul de manifestare a conformației β -plisate, ceea ce conduce la reducerea numărului de analogi fibrilogeni (Hillbich et al., Soto et al.). Modificările proteolitice ale proteinei precursora amiloidului au un rol cardinal în patogenia bolii Alzheimer (Selcoe et al.). Formarea amiloidului poate debuta când regiunile hidrofobe ale proteinelor normale sunt expuse acțiunii unui solvent, ceea ce are drept rezultat modificări de conformație (pliere), la o procesare proteolitică a precursorului și / sau interacțiunea cu factorii ambianței (Kelly et al.). Porțiunile hidrofobe sunt instabile în soluție apoasă și manifestă tendință de agregare. Când din succesiunea acestor fragmente se formează o structură β -pliată intercelulară, se pot produce fibrile de amiloid.

Inhibarea formării structurii β -stratificate a amiloidului

Datele relatate mai sus (Soto et al.) sugerează că fibrilogeneza poate fi inhibată de peptidele brevicatenare ale căror aminoacizi previn formarea structurilor β -stratificate; aceste peptide trebuie să posedă o hidrofobie comparabilă cu cea a peptidelor "naturale". Astfel de anti- β -stratopeptide pot asocia proteinele amiloide grație proprietăților minime de formare a structurilor β -stratificate (Soto et al.).

În baza unui model de amiloidoză pe murine Soto et al. au demonstrat că antibetastratopeptida, constituită din 11 aminoacizi, manifestă afinitate sporită pentru β -amiloid, inhibând *in vitro* (în cultură de celule)

formarea amiloidului și blocând *in vivo* depozitarea de amiloid A în splina de șoarece. Aceiași autori au notificat încă 5 derivate ale acestei peptide cu virtuți superioare de inhibare a acestui proces și de reducere a formării fibrilelor de β -amiloid *in vitro*). Știindu-se importanța proceselor de formare a depozitelor de amiloid în patogenia maladiilor neurodegenerescente, inclusiv în patogenia bolii Alzheimer, inhibarea și / sau reverșiunea depozitelor amiloide de către antibetastratopeptide prezintă una din abordările posibile a terapiei bolii Alzheimer.

Utilizarea cunoștințelor despre solubilitatea β -amiloidului și despre configurația sa spațială drept un mod de abordare a terapiei maladiei Alzheimer la nivel molecular

Studierea structurii β -amiloidului și a condițiilor de constituire a formei sale insolubile a fost efectuată de Shao et al. Autorii notifică astfel de inhibitori ai agregării β -amiloidului cum sînt bromura de hexadecil-N-metilpiperidină (Wood et al.), Congo ruber (Lorenzo et al.), transtiretina (Swarzzman et al.) și (S)-(-)-niacina (Salomon et al., în curs de apariție). În această lucrare se pune accentul pe importanța condițiilor de mediu în constituirea structurii spațiale a β -amiloidului. După cum s-a menționat mai sus, în depunerea amiloidului rolul principal revine structurii β -pliate oligomerice (Gorevic et al.; Kirschner et al.). Însă amiloidul se poate prezenta și în stare solubilă; Shao et al., 1997 sugerează că β -amiloidul poate să îmbrăce o structură α -helicoidală monomeră, a căreii formare se află în funcție de caracteristicile soluției (Barrow et al.; Hilbich et al., Burdick et al.; Terzi et al.). Din aceste condiții speciale pot face parte pH-ul soluției și gradul de hidrofobie a solventului (Barrow et al.). Shao et al. de asemenea semnalează că formarea structurii β -amiloidului depinde de sarcina micelilor. De exemplu, formarea structurii β -pliate are loc la pH 4-7, a structurii α -helicoidale - la pH 1-4 și 7-10. S-a detectat de asemenea că micelile cu sarcină pozitivă a dodecilsulfatului de sodiu (SDS) inhibă agregarea amiloidului. Varianta α -helicoidală dizolvată se stabilizează în prezența structurilor membranoide, a căror suprafață este purtătoare de sarcină. Datele furnizate de Shao et al. , permit să pătrundem mai adânc în mecanismele intime ale amiloidogenezei, care au importanță critică în patogenia maladiei Alzheimer și, deci, deschid o posibilitate de abordare a terapiei bolii Alzheimer la nivel molecular.

Inhibarea formării de β -amiloid prin influențe asupra proteazelor

Gestul terapeutic orientat spre blocarea sau reducerea formării β -amiloidului în encefal este în fond patogenetic, spre deosebire de metodele simptomatice ale tratării bolii Alzheimer. Una din metodele de intervenție în mecanismul patogenetic al acestei maladii constă în prevenirea formării β -amiloidului și a precursorilor săi prin inhibiția enzimelor proteolitice antrenate în acest proces. În normalitate β -amiloidul nu se formează, deoarece proteina precursoră a amiloidului este scindată de către α -secretază între capetele terminale aminoacide Lys16 și Leu17. β -amiloidul se formează pe parcursul unui proces alternativ care include influența succesivă a β -secretazei și γ -secretazei asupra proteinei precursoră a amiloidului. β -secretaza scindează proteina precursoră amiloidului între capetele terminale de aminoacizi Met596 și Asp597 cu formarea capătului terminal N al β -amiloidului; efectul ulterior al γ -secretazei conduce la formarea capătului terminal C.

Recent s-a semnalat că unii inhibitori ai proteazelor au facultatea de a inhiba formarea β -amiloidului în culturi de celule. Din aceștia fac parte peptid-aldehida bMDL-2817 (Cbz-Val-Phe-H), care inhibă serincisteinproteazele; se consideră că el ar bloca formarea β -amiloidului prin influența asupra γ -secretazei (Higaki et al.). Substanțele AEBSF (Citron et al.) și pepsantina A (Eckman et al.) conform datelor furnizate de acești investitori de asemenea ar avea capacități de inhibare a producerii de β -amiloid de către celule, prin influență asupra β -și γ -secretazei, respectiv.

Allsop et al., au cercetat proprietățile a șapte substanțe diferite cu capacități de inhibare a producerii β -amiloidului pe diferite culturi de celule. Unii din inhibitorii luați în studiu au dat realmente efectul scontat fără a induce acțiuni adverse citotoxice notabile. Aceste date au fost validate prin metode citoimunologice fiabile (Allsop et al.).

Influența propentofilinei asupra gliozei și amiloidozei

Mc Rae et al. au comunicat rezultatele unei investigații în care concentrează atenția asupra comunității și similitudinii mecanismelor ce însoțesc ischemia encefalului și boala Alzheimer. De exemplu, în ambele aceste stări cele mai vulnerabile elemente ale sistemului nervos le constituie neuronii hipocampului (Schmidt-Kastner et al.). Recent s-a constatat că în ischemia encefalului se produce o intensificare a ami-

Rezultate negative s-au obținut și în lotul bolnavilor de BA. Cercetările clinice cu administrarea analogilor de vasopresină - desmopresinei și desglincinamid-9-arginin-vasopresinei – la bolnavii cu BA au furnizat rezultate contradictorii. Se relatează că preparatele influențează preponderent procesele prosexice, dispoziția și au un efect infim asupra randamentului mnezic.

Tratarea BA cu TRH sau analogii săi (preparatul MC 771) ține de influența peptidelor asupra funcției neuronilor colinergici, însă investigațiile preliminare efectuate au dat rezultate dubioase.

Mai pe larg au fost studiate efectele ACTH și analogilor săi. S-a constatat că efectul acestor preparate se reflectă preponderent în aspectul de comportare în executarea testelor și nu influențează funcțiile cognitive.

Analogul sintetic al ACTH (preparatul HOE 427) în experiența pe animale recupera memoria tulburată de scopolamină, precum și activa procesele de învățare, însă pe parcursul cercetărilor clinice nu a fost obținut un efect comensurabil în lotul bolnavilor de BA, deși s-a înregistrat o anumită modificare pozitivă în procesul de memorizare la voluntarii adolescenți și senescenti sănătoși.

Nivelul altui peptid neurotransmițător, somatostatina, în bioplatele encefalului de la bolnavii cu BA era scăzut (Gottfries C.G. et al.; Luft R. et al.). Însă semnificația funcțională a acestor modificări în procesul de memorizare nu este elucidată definitiv. Rezultatele relatate în unele lucrări denotă, că administrarea intravenoasă a analogului somatostatinei (Vincent G. et al.) nu a exercitat o influență semnificativă asupra componentelor funcției cognitive în lotul bolnavilor de BA.

S-a constatat o corelație strictă între procesele colinergice și serotoninergice în țesutul nervos al encefalului. Conform datelor cercetărilor efectuate receptorii de serotonină mediază funcțiile colinergice în cortex (conform Nordberg et al.). Activarea receptorilor de serotonină conspiră la inhibiția secreției acetilcolinei în cortexul encefalului. De aici rezultă că aplicarea blocatorilor receptorilor de serotonină poate avea un efect pozitiv în stările ce țin de perturbarea proceselor colinergice în țesutul nervos.

Ondasetron constituie un blocator al receptorilor de serotonină, intensifică secreția acetilcolinei în sinapsele neuronilor cortexului emisferelor mari la om *in vitro* (Johnson et al.). Aceasta vrea să sugereze că ondasteronul, intensificând activitatea colinergică a encefalului, poate fi considerat drept un activator pozitiv al funcțiilor simbolice ale encefalului (I. Nordberg et al.).

Nordberg et al. , au efectuat cercetări asupra virtuților curative la pacienții cu boala Alzheimer ale ondasetronului în doză de 10 mkg/kg-corp timp de trei luni. Tratamentul cu ondasetron conducea la diminuarea fixării (S) (-) (11 C) niacinei în creier. Constanta k_2 pentru această substanță sporea în regiunile corticale, ceea ce mărturisește despre reducerea numărului de receptori niacinici. Aceste fenomene aveau relevanță statistică în regiunile frontale asociative ale cortexului emisferelor mari ale encefalului după trei luni de tratament al pacienților cu boală Alzheimer. După 6 luni urmărirea în catamneză nu a pus în evidență nici un fel de modificări în raport cu starea de la încheierea tratamentului. Acest drog influența doar asupra receptorilor de niacină, având un efect contrar tacrinei. Rezultatele investigației nu confirmă supoziția că ondasetron activează procesele colinergice în cortexul emisferelor mari, cu toate acestea considerăm că în această direcție sunt necesare investigații ulterioare.

Variatele abordări farmacologice ale tratamentului clinic în HDPE reflectă complexitatea etiologiei și patogeniei lor, precum și dezvoltarea concepțiilor despre ele. Anumite clase de remedii, de exemplu, vasodilatatoarele cerebrale și psihostimulatoarele, se folosesc mai rar în astfel de situații. Din contra, un interes susținut se acordă actualmente neuromediatorilor, pe aplicarea cărora se bazează terapia colinergică. O importanță mereu crescândă cunosc neuropeptidele, preparatele hormonale și imunotropele, nootropele, remediile cu efect trofic (de tipul factorului de creștere nervoasă).

În selecția metodei de tratament rolul decisiv îl are corectitudinea diagnosticului clinic, diagnosticului diferențiat și constituirea loturilor omogene de bolnavi după criterii diagnostice și de altă natură. Subaprecierea acestor rigori condiționează divergente la nivel metodic și tehnic al cercetărilor, ceea ce, firește, conduce la rezultate contradictorii și la imposibilitatea confruntării lor. Una din principalele lacune ale lucrărilor citate mai sus constă în lipsa datelor privind farmacocinetica, inclusiv determinarea concentrației medicamentelor administrate în serul sangvin. Pentru a estima rezultatele tratamentului și eficiența preparatelor este deosebit de important să se aleagă testele psihometrice optime. Plus la aceasta, în practica geriatică este deosebit de importantă dozarea medicamentelor.

Este evident, că actualmente terapia patogenetică a HDPE nu este elaborată. Deficiențele principale ale proprietăților farmacocinetice ale preparatelor prezentate constă în imposibilitatea de a traversa bariera hematoencefalică și de a crea la nivelul neuronilor encefalului

concentrația respectivă. Totodată, mecanismele de acțiune ale acestor medicamente sunt orientate spre activarea diferitelor sisteme metabolice fără rol principal în geneza HDPE. În baza rezultatelor tomografiei cu emisie de pozitroni (Arai H. et al.; Clark E.A. et al.; Jagust W. et al.) s-a demonstrat că reducerea utilizării glucozei și oxigenului constituie manifestarea inițială a procesului de degenerescență și de ischemie a neuronilor encefalului. În această serie nu mai puțin important este și faptul de amiloidoză a vaselor encefalului, însă nici unul din preparatele enumerate nu manifestă efect antiamiloid, nu previne și nu scindează masele amiloide. Sub acest aspect disfuncția barierei hematoencefalice contribuie la procesul de progresare a amiloidogenezei și de ischemie a țesuturilor encefalului. Firește, aplicarea preparatelor cu efecte imunomodulatorii, antiamiloide pot deschide noi perspective în terapia HDPE.

Literatura

1. Adam S., Theilmann J., Buetow K. et al., Linkage disequilibrium and modification of risk for Huntington disease. // *Am. J. Hum. Genet.* – 1991. – Vol. 48. – P. 595 – 603.

2. ADAPT Research Group. Cardiovascular and Cerebrovascular Events in the Randomized, Controlled Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial (ADAPT). // 2006 Nov e33 ADAPT Research Group (2006) Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT). *PLoS Clin Trials* 1(7): e33. doi:10.1371/journal.pctr.0010033.

3. Akiyama H., Kawamata T., Dedhar S., McGeer P.L. Immunohistochemical localization of vitronectin, its receptor and $\beta 3$ -integrin in Alzheimer brain tissue. // *J. Neuroimmunol.* – 1991. – Vol. 32. – p. 19-28

4. Akiyama H., Yamada T., Kawamata T., McGeer P. L. Association of amyloid P component with complement proteins in neurologically diseased brain tissue. // *Brain Res.* – 1991. – Vol. 548. – p. 349 – 352.

5. Albert M.S., Batters N., Brand J. Development of remote memory loss in patients with Huntington's Disease // *J. Clin. Neuropsychol.* – 1981- Vol.3 – p. 1-12

6. Albrechtsen M., Massaro A., Bock E. Enzyme-linked immunosorbent assay for the human glial fibrillary acidic protein using a mouse monoclonal antibody. // *J. Neurochem.* – 1985 – Vol. 44 – p. 560-566

7. Alizadeh-Khiavi K., Normand J. Alzheimer's disease brain-derived ubiquitin has amyloid-enhancing factor activity: behaviour of ubiquitin during accelerated amyloidogenesis // *Acta. Neuropathol.* – 1991 – Vol. 81 – P. 280-286

8. Allamano N., Della S., Laiacona M. et al. The Towers of Hanoi test normative data. // *Ital. J. Neurol. Sci.* – 1986 0 Vol. 9 – p. 98-103.

9. Alvarado-Esquivel C., Hernández-Alvarado A. B., Tapia-Rodríguez R. O., Guerrero-Iturbe A., Rodríguez-Corral A., Martínez S. E. Prevalence of dementia and Alzheimer's disease in elders of nursing homes and a senior center of Durango City, Mexico. // *BMC Psychiatry* – 2004 –, 4.

10. Alzheimer A. On a peculiar disease of the cerebral cortex. // *Arch. Neurol.* – 1969. – Vol. 21. – p. 109 – 110.

11. An acidic protein isolated from fibrous astrocytes. / Eng L.F., Vanderhaegen J.J., Bignami A., Gerstl B. // *Brain Res.* – 1971 – Vol. 28 – p. 351

12. Antanitus D.S., Choi B.H., Lapham L.W. The demonstration of glial fibrillary acidic protein in the cerebrum of the human fetus by indirect immunofluorescence. // *Brain . Res.* – 1976 – Vol. 103 – p. 613

13. Araga S., Kagimoto H., Funamoto K., Takahashi K. Lymphocyte proliferation and subpopulations in dementia of the Alzheimer type. // *Jpn. J. Med.* – 1990. – Vol. 29. – p. 572 – 575.

14. Arai H., Hanyu H., Kobayashi Y. et al. Asymmetry of cerebral blood flow in patients with senile dementia of Alzheimer type by SPECT using I – 123 IMP // *Kaku-Igaku.* – 1990 – Vol. 27 – p. 1401-1410

15. Arai H., Noguchi I., Makino Y. et al. Parvalbumin-immunoreactive neurons in the cortex in Pick's disease. // *J. Neurol.* – 1991. – Vol. 238. – p. 200 – 202.

16. Badalyan L.O., Evgrafov O.V., Groppa S.A. et al., Presymptomatic DNA-diagnosis of Huntingtons-chorea // *ZH Nevropatol Psikh N3* – 1991 – p.103-105

17. Badalyan L.O., Groppa S.A., Kovalchuk L.V. et al., Some characteristics of the immune status of patients with Alzheimers-disease // *ZH Nevropatol Psikh N2* – 1993 – p. 31-34

18. Badalyan L.O., Morozov G.V., Chekhonin V.P. et al., Clinicoimmunochemical investigation of late gerododegenerative nervous diseases // *Klin Med Moscow N 69 (9)* – 1991 sep – p.35-38

19. Badalyan L.O., Temin P.A., Groppa S.A. et al., Neuropsychic disorders in vitamin B12 deficiency // *ZH Nevropatol Psikh N 12* – 1991 – p. 89-90

20. Baddeley A., Della Sala S., Spinnler H. The TWO-component hypothesis of memory deficit in Alzheimer's disease. // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* – 1991. – Vol. 13. – p. 372 – 380.

21. Bandera L., Della Sala S., Loiacono M. et al. Generative associative naming in dementia of Alzheimer's type // *Neuropsychologia.* – 1991 – Vol. 29 – p. 291 – 304

22. Bandera R., Capitani E., Della S., Spinnler H. Discrimination between SDAT. Patients and age-education matched normal controls by means of a6-test set // *Ital. J. Neurol. Sci.* – 1985 – Vol. 6 – p. 339-340

23. Banks W.A., Kastin A.J. Aging, peptides and the blood-brain barrier: Implications and speculation // *Treatment Development Strategies for Alzheimer's Disease / Ed. Th. Crook* – 1986 – p. 585-639

24. Barchas I.D., Elliot G.R., Berger P.A. et al Research on Mental Illness and Akkictive Disorders: Progress and Prospects. A Report by the Board on Mental Health on Behavioural Medicine. // *Nat. Acad. Press.* – Washington, 1984 – p. 34-41

25. Barigazzi R., Della Salla S., Spinnler H. The TWO-component hypothesis of memory deficit in Alzheimer's disease // *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 1991 – Vol. 13 – p. 372-380

26. Bartus R., Flicner L.S., Dean R. et al. Selective memory loss.

Following nucleus basalis lesions: long term behavioural recovery despite persistent cholinergic deficits // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1985 – Vol. 23 – p. 125-135.

27. Basso A., Spinnler H., Vallar G., Zanobio M.E. Left hemisphere damage and selective impairment of auditory verbal short-term memory. A case study. // *Neuropsychologia* – 1982 – Vol. 20 – p. 263-274

28. Bauer J., Strauss S., Schreiter-Gasser U. et al. Interleukin-6 and α -2-macroglobulin indicate an acute-phase state in Alzheimer's disease cortices. // *FEBS-lett.* – 1991. – Vol. 285. – p. 111 – 114.

29. Baumel B., Eisener L.S., Karukin M. et al. Nimodipine in the treatment of Alzheimer's Disease // In: *Diagnosis and Treatment of Senile Dementia*, Springer-Verlag. – 1989 – p/ 336-373

30. Bayles K. A., Tomoeda C. K., Rosset M. W. Naming and categorical knowledge in Alzheimer's disease: the process of semantic memory deterioration. // *Brain-Lang.* – 1990. – Vol. 39. – p. 498 – 510.

31. Bayles K.A., Tomoeda C.K. Confrontation naming impairment in dementia // *Brain and Language*, 1983, Vol 19, p. 98-114

32. Becher J.T., Boller F., Saxton K.L., McGonigle-Gibson. Normal rates of forgetting of verbal and non verbal material in Alzheimer's disease // *Cortex*, 1987, Vol. 23, p. 59-72

33. Belopasov V.V., Khrustaleva N.A., Groppa S.A. et al., Dynamic immunochemical parameters of brain-tissue impairment in brain injury // *ZH Nevropatol Psikh* – 1994 N3 – p. 74-77

34. Benson D.F. Aphasia alexia and apraxia. – New York, 1979 – p. 24-36

35. Blake R.D., Dodd M.J., Evans J.G. Vasopressin in amnesia // *Lancet* – 1978 – Vol. 1 – p. 608

36. Blass J. P., Baker A. C., Ko L., et al. Expression of Alzheimer antigens in cultured skin fibroblasts. // *Arch. Neurol.* – 1991. – Vol. 48. – p. 709 – 717.

37. Bloch M., Adam S., Wiggins S. et al. Predictive testing for Huntington disease in Canada: the experience of those receiving an increased risk. // *Am. J. Med. Genet.* – 1991.

38. Bloch M., Hayden M.R. Opinion: predictive testing for Huntington disease in childhood: challenges and implications. // *Am. J. Hum. Genet.* – 1990 – Vol.46 – p. 1-4

39. Bock E. Nervous system specific proteins. // *J. Neurochem.* – 1978 – Vol. 30 – p. 7-14

40. Bongioanni P., Boccardi B, Borgna M, et al., T-Cell interferon gamma binding in patients with dementia of the Alzheimer type // *Archives of Neurology* N 54 (4) – 1997 apr. – p.457-462

41. Boyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood // *Scand J. Clin. Lab. Invest* – 1968 – Vol. 21 – Suppl. 97 (Paper G) – p. 77-89
42. Branconnier R.J., Cole J.O., Dessain E.C., et al. The therapeutic efficacy of piracetam in Alzheimer's disease: preliminary observations *Psychopharmacol. Bull.* 1983 – Vol. 19 – p. 726-370
43. Brandt J., Quid K. A., Folstein S. A. et al. Presymptomatic diagnosis of delayed-onset disease with linked DNA markers. The experience in Huntington's disease. // *JAMA* – 1989. – Vol. 261. – N 21. – p. 3080 – 3114.
44. Breitner J.C.S., Folstein M.F. Familial Alzheimer dementia: a prevalent disorder with specific clinical features // *Psychol. Med.* – 1984 – Vol. 14 – p. 63-80
45. Brookmeyer R., Gray S., Kawas C. Projections of Alzheimer's Disease in the United States and the Public Health Impact of Delaying Disease Onset. // *American Journal of Public Health.* – 1998 – September, Vol. 88, No. 9, p. 1337 – 1342.
46. Brunngraber E., Sulz J., Warecka K. Electrophoretic analysis of human brain-specific proteins obtained by affinity chromatography. // *J. Neurochem.* - 1974 – Vol. 22 – p.181
47. Butler R.N. Statement, National Institute on Aging on impact of Alzheimer's disease on the nation's elderly. Joinhearing before the subcommittee on Aging Committee on Appropriations, House of Representatives, Congressional Record, 1980, Vol. 15, p. 107-127
48. Butters N. The clinical aspects of memory disorders: Contributions from experimental // *Clin. Neuropsychol.* – 1984 – Vol. 6 – p. 17-36
49. Butters N., Granholm E., Wolfe J., Martone M. An assessment of verbal recall, recognition and fluency abilities in patients with Huntington's disease. // *Cortex.* – 1986. – Vol. 22. – p. 11 – 32.
50. Butters N., Sax D., Montgomery R., Tarlow S. Comparison of the neuropsychological deficits associated with early and advanced Huntington's disease. // *Arch. Neurology Chicago.* – 1978 – Vol. 35. – p. 585-589
51. Caine E., Hunt E., Weigartner H., Elbert M. Huntington's dementia: clinical and neuropsychological features. // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1978 – Vol. 35 – 377-384
52. Caine E.D. Cholinomimetic treatment fails to improve memory disorders // *N.Engl. J. Med.* – 1980 – V. 303 – p. 585
53. Campion D., Dumanchin C., Hannequin D., et al. Early-Onset Autosomal Dominant Alzheimer Disease: Prevalence, Genetic Heterogeneity, and Mutation Spectrum. // *Am. J. Hum. Genet.* 1999 – 65:664 – 670.
54. Casadesus G., Puig E.R., Webber K.M., Atwood C.S., Escuer M.C. et al., Targeting gonadotropins: an alternative option for Alzheimer disease treatment. // *J. Biomed. Biotech.* – 2006 – p. 1-8

55. Chekhonin V.P., Koroteyeva Y.A., Groppa S.A. et al., Enzyme-immunoassay of the blood-serum specific alpha-2-glycoprotein of the brain in patients with nervous and mental conditions // *Lab Delo* N 8 – 1991 – p.37-42

56. Chouinard G., Annable L., Ross-Chouinard A. et. al. A double-blind placebo controlled study of piracetam in elderly psychiatric patient // *Psychophar. Bull.* – 1981 – V. 17 – p. 129

57. Chui H. C., Teng E. L., Henderson V. W. et al. Clinical subtypes of dementia of the Alzheimer type. // *Neurology.* – 1985. – Vol. 35. – p. 1544 – 1550.

58. Chun L. L. J., Rao A. Immunopathogenesis of CNS inflammation immune responses in brain. // *Discuss neurosci.* – 1987. – Vol. 3. – p. 109 – 112.

59. Cicero T.J., Ferrendelli J.A., Suntzeff V. Regional changes in CNS levels of the S-100 and 14-3-2 proteins during development and aging of the mouse // *Journal of Neurochemistry*, 1972, VOL. 19, p. 2119-2125

60. CIPS-collegium internationale Psychiatria Scolorum (ed.). Internationale Skalen für Psychiatrie. Beltz. Test. Weinheim. – 1986 – p. 28-34

61. Clark C. M., Amman W., Martin W. R. et al. The FDE/PET methodology for early detection of disease onset: a statistical model. // *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* – 1991. – Vol. 11. – p. 96 – 102.

62. Clark E.A., Leach K.L., Trojanowski J.A., Lee V.M. Characterisation and differential distribution of the three major human protein kinase C isozymes of the central nervous system in normal and Alzheimer's disease brains. // *Lab. Invest.* – 1991 – Vol. 64 – p. 35-44

63. Cole G. M., Masliah E., Shelton E. R. et al. // Accumulation of amyloid precursor fragment in Alzheimer plaques. // *Neurobiol. Aging.* – 1991. – Vol. 12. – p. 65 – 91.

64. Connolly M. O., Dierdorf D., Greb W. H. et al. Efficacy of Denbufylline in Patients With Multiinfarct Dementia. // *Drug Dev. Res.* – 1988. – V. 14. – p. 195 – 198.

65. Cook P., James J. Cerebral vasodilators // *N.Eng. J. Med.* 1981 – V.305 – p. 1508-1513, 1560-1564

66. Coon K.D., Siegel A.M., Yee S.J., Dunckley T.L., Mueller C., Nagra R.M. et al., Preliminary demonstration of an allelic association of the IREB2 gene with Alzheimer's disease. // *J. Alzheimers Dis* 9(3) – 2006 – p. 225-233

67. Cooper D.N., Smith B.A., Cooke H.J. et. al. An estimate of unique DNA sequence heterozygosity in the human genome. // *Hum. Genet.* – 1985 – Vol.69 – p. 201-205

68. Cooper J. K. Drug treatment of Alzheimer's disease. // Arch. Intern. Med. – 1991. – V. 151, N 2. – p. 245 – 249.
69. Cotman C. W., Cummings B. J., Whitson Y. S. In Growth Factors and Alzheimer's disease. / ed. Hefti F., Brachet P., Will B., Christen Y. (Eds). // Springer-Verlag. – 1991. – p. 222 – 233.
70. Coyle J.T., Price D.L., DeLong M.R. Alzheimer's disease: A disorder of cortical cholinergic innervation. // Science. – 1983 – v. 219 – p. 1184-1190
71. Crook T. Clinical drug trials in Alzheimer's disease. // Ann. NY Acad. Sci. – 1983. – V. 444. – p. 428 – 436.
72. Crook Th. Pharmacotherapy of cognitive deficits in Alzheimer's disease and age-associated memory impairment. // Psychopharmacol. Bull. 1988. – Vol. 24, N 1. – p. 31 – 38.
73. Cummings J. L., Benson D. F. Dementia. – A Clinical Approach. – Butterworths, Boston, 1983. – p. 1 – 10.
74. Damulin I.V., Modern approaches to therapy of Alzheimer's disease // Jurnal Nevropatologii I Psikhiatrii Imeni S.S.Korsakova N 12 – 1998 – p.56-62
75. Darley F.L., Aronson A.E., Brown J.R. Motor Speech Disorders. / Eds. Saunders W.B.// Philadelphia, London, 1975. – p. 143-159
76. Dauberschmidt R., Marangos P.J., Bender V. Severe head trauma and the changes of concentration on neuron-specific enolase in plasma and cerebrospinal fluid. // Clin. Chim. Acta. – 1983 – Vol.131 N.3 – p. 165-170
77. Davidson M., Stern R. G., Bierer L. M. et al. Cholinergic strategies in the treatment of Alzheimer's disease. // Acta Psychiatr. Scand. – 1991. – Vol. 366. – p. 47 – 51.
78. De Ajuriaguerra J., Richard J., Rodriguez R., Tissot R. Quelques aspects de la disintegration des praxies ideomotrices dans les demences du grand age. // Cortex. 1966 – Vol. 11 – p. 438-462
79. De La Torre J.C. Alzheimer disease as a vascular disorder - Nosological evidence // Stroke N33 – 2002 apr – p. 1152-1162
80. De la Torre J.C. Hemodynamic consequences of deformed microvessels in the brain in Alzheimer's disease // Annals of the New York Academy of Sciences N 826 – 1997 – p.75-91
81. De La Torre J.C. Vascular basis of Alzheimer's pathogenesis // Annals of the New York Academy of Sciences N 977 – 2002 – p.196-215
82. Della Sala S., Lucchelli F., Spinnler H. An Italian series of patients with organic dementia. // J. Neurol. – 1987 – Vol 234 – p. 91-93
83. DeRenzi E., Faglioni P., Lodesani M., Vecchi A. Performance of left brain damaged patients on imitation of single movements and motor sequences // Cortex. – 1989 – Vol. 19 – p. 333-343

84. Destée A., Petit H., Warot P. Effect of piracetam in Huntington's chorea. // *Europ. Neurol.* – 1984. – V. 23, N 2. – p. 89 – 91.
85. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (Third edition – revised) DSM-III-R. – American psychiatric association. // Washington, DC. – 1987. – p. 1 – 567.
86. Don G.C., Masayaki M., Gerd M. et. al. Amyloid of neurofibrillary tangles of Guamanian parkinsonism-dementia and Alzheimer disease share identical amino acid sequence. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1988 – Vol. 84, N7 – p. 2073-2077
87. Drachman D. A., Glosser G., Fleming P. et al. Memory decline in the aged: treatment with lecithin and physostigmine. // *Neurology.* – 1982. – V. 32. – p. 944 – 950.
88. Durso R., Fedio P., Brouwers P. et. al. Lysine vasopressin in Alzheimer's disease // *Neurology* – 1982 – V. 32 – p. 674-677
89. Egorov V.V., Groppa, S.A. Common trends in distribution of HLA-DQA1 and DQB1 haplotypes in patients with febrile seizures and epilepsy. // *EUR J HUM GENET* 10, Suppl. – 2002, 1 MAY – p. 264
90. Emst R. L., Hay J. W. The US Economic and Social Costs of Alzheimer's Disease Revisited. // *American Journal of Public Health* – 1994 – August, Vol. 84, No. 8, p. 1261 – 1264.
91. Eng L. F. Experimental models for astrocyte activation and fibrous gliosis in H. H. Althaus and W. Seifert (Eds.). // *Glial-neuronal communication* springer. – New York. – 1977. – Vol. 2. – p. 27 – 40.
92. Eng L.F. The glial fibrillary acidic protein: The major protein constituent of glial filaments. // *Scand. J. Immunology.* – 1982 – Vol. 15 – Suppl. 9 – p. 41-51
93. Eng L.F., Gerstl B., Vanderhaeghen J.J. A study of proteins in old multiple sclerosis plaques. // *Trans. Amer. Soc. Neurochem.* – 1970 – Vol. 1 – p. 42
94. Eng L.F., Lee Y.L., Fukayama G. Isolation of glial fibrillary acidic (GFA) protein from bovine spinal cord. // *Trans. Amer. Soc. Neurochem.* – 1979 – Vol. 10 – p. 126
95. Ewbank D. C. Deaths Attributable to Alzheimer's Disease in the United States. // *American Journal of Public Health.* // – 1999 – January, Vol. 89, No. 1, p. 90 – 92.
96. Fahy M., Robbins C., Bloch M. et al. Different options for prenatal testing for Huntington's disease using DNA probes. // *J. Med. Genet.* – 1989. – Vol. 26. – p. 353 – 357.
97. Faley P., Bradford H. F., Docherty M. et al. Evidence for the presence of antibodies to cholinergic neurons in the serum patients with Alzheimer's disease. // *J/ Neurol.* – 1988. – Vol. 235. – p. 466 – 471.

98. Farrer C. A. Suicide and attempted suicide in Huntington disease: implications for preclinical testing of persons at risk. // *Am. J. Med. Genet.* – 1986. – Vol. 24. – p. 305 – 311.
99. Farrer L. A., Conneally P. M. Predictability of phenotype in Huntington's disease. // *Arch. Neurol.* – 1987. – Vol. 44. – p. 109 – 113.
100. Farrer L. A., Conneally P. M. The natural history of Huntington's disease. // *Am. J. Med. Genet.* – 1984 – Vol. 18 – p. 115-123
101. Farrer L. A., Myers R. H., Connor L., Cupples A., Growdon J. H. Segregation Analysis Reveals Evidence of a Major Gene for Alzheimer Disease. // *Am. J. Hum. Genet.* – 1991 –48: 1026-1033.
102. Ferris S. H., Reisberg R., Crook T. et al. Pharmacologic treatment of senile dementia: choline, L-Dopa, piracetam and choline plus piracetam. // In Corkin S. (ed.). *Alzheimer's Disease: A Report of Progress. Aging, Volume 19.* – Raven Press, 1982. – p. 475 – 481.
103. Ferris S., Sthanathan G. et. al. Cognitive effects of ACTH 4-10 in the elderly // *Pharmac. Biochem.* – 1976 – Vol. 5 – p. 73-78
104. Fillit H., Luime V.N., Reisberg B. et. al. Studies of the specificity of antibrain antibodies in Alzheimer's disease // In *Senile Dementia of the Alzheimer Type / ed. Hutton, Kenny A.D.* – N.Y. – Alan R. Liss. – 1985 – p. 307-318
105. Flicker C., Ferris S.H., Crook T., Bartus R.T. Implications of memory and language dysfunction in the naming deficit of senile dementia. // *Brain Lang.* – 1987 – Vol. 31 – p. 187-200
106. Flood J., Gherkin A. Scopolamine effects on memory retention in mice: a model of dementia? // *Behavior. Neurol. Biol.*, 1986, V.45, p. 169-184.
107. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinical. // *J. Psychiatr. Res.* – 1975. – Vol. 12. – p. 189 – 198.
108. Folstein M.F., McHugh P.R. The neuropsychiatry of some specific brain disorders. // *Mental Disorders and Somatic Illness. Handbook of Psychiatry / Eds. Lader M.H.* – Cambridge, 1983 – Vol. 2 – p. 107-118
109. Foncin J., Salmon D., Supino-Viterbo et al. Demence presenile d'Alzheimer transmise dans une famille etendue // *Reviste de Neurologie*, 1985, p. 194-202
110. Forsell L., Eklöf R., Winblad B. Early Stages of late onset Alzheimer's disease // *Acta. Neurol. Scand.*, 1985, V.21, p. 27-42
111. Forsell L., Sjökvist B., Winbland B. Early Stages of Late Onset Alzheimer's Disease III Double blind Treatment with Choline Chloride and Lecithin with and without L-Dopa and α -Tryptophan, Alternatively. Placebo. // *Acta Neur. Scand.* 1989. – V. 230. – p. 43 – 66.

112. Foster N. L., Chase T. N., Patronas N. J. et al. Apraxia in Alzheimer's disease. // *Ann. Neurol.* – 1986. – Vol. 19. – p. 139 – 143.

113. Foster N. L., Tamminga C. A., O'Donohoe T. et al. Brain choline acetyltransferase activity and neuropeptide concentrations in Alzheimer's disease. // *Neurosci. Lett.* – 1986. – Vol. 63. – p. 71 – 75.

114. Fovall P., Dysken M.W., Lazarum L.W. Choline bitartrate treatment of Alzheimer-type dementia. // *Commun Psychopharmacol.* – 1980 – Vol. 4 – p. 141-145

115. Fox S., Bloch M., Fahy M., Hayden M. R. Predictive testing for Huntington's disease: 1. Description of a pilot project in British Columbia. // *Am. J. Med. Genet.* – 1989. – Vol. 32. – p. 211 – 216.

116. Gajdusek D. C. Chronic Dementia Caused by Small Unconventional Viruses Apparently Containing No Nucleic Acid. // In: *Biological Substrates of Alzheimer's Disease.* / ed. Scheibel A. B., Wechsler A. F., Brayner A. B. – N. Y. Acad. Press, Inc. – 1986. – p. 33 – 53.

117. Galasko D., Kwo-onYen P. F., Klauber M. R. et al. Neurological findings in Alzheimer's disease and normal aging. // *Arch. Neurol.* – 1990. – Vol. 47. – p. 625 – 627.

118. Gambrell D.R. The menopause: Benefits and risks of estrogen – progesteron replacement therapy // *Fertility and sterility* – 1982 – Vol. 37 – p. 457-474

119. Gauthier S., Panisset M., Nalbantoglu J., Poirier J. Alzheimer's disease: current knowledge, management and research. // *Can Med Assoc J.* – 1997 – Oct. 15,; 157 (8) 1047 –1052.

120. Gavazzi P., Luzzatti C., Spinnler H. La patologia del ein linguaggio nella demenza di Alzheimer. // *Ric. Psicol.* – 1986 – Vol. 4 – p. 91-135

121. George A. E., de Leon M. J., Stylopoulos L. A. et al. // CT diagnostic features of Alzheimer disease: importance of the choroidal/hippocampal fissura complex. // *AJNR* – 1990. – Vol. 11. – p. 101 – 107.

122. Geratovitsch M. Über Erblichkeitsuntersuchungen bei der Huntingtonschen Krankheit. // *Arch. Psychiatrie und Nervenkrankheiten.* – 1927. – Vol. 80. – p. 513 – 535.

123. Gibson G. E., Peterson C. Calcium and the aging nervous system. // *Neurobiol. Aging.* – 1987. – Vol. 8. – p. 329 – 344.

124. Gilliam T. C., Tanzi R. E., Haines P. L. et al. Localization of the Huntington's disease gene to a small segment of chromosome 4 flanked by D4S10 and the telomere. // *Cell.* – 1987. – Vol. 50. – p. 565 – 571.

125. Gilliam T.C., Bucan M., MacDonald M.E. et al. A DNA segment encoding two genes very tightly linked to Huntington's disease // *Science.* – 1987 – Vol. 238 – p. 950-952

126. Giurgea C. Piracetam: Nootropic pharmacology of neurointe-

grative activity. // *Curr. Dev. Psychopharmacol.* – 1976. – V. 3. – p. 221 – 227.

127. Glenner G. G. Alzheimer's disease: Multiple cerebral amyloidosis. // *Biological Aspects of Alzheimer's disease. Banbury Report 15, Cold Spring Harbor Symposium.* – 1983. – p. 137 – 144.

128. Glial fibrillary acidic protein in acute and chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis (EAE). / Smilt M. E., Somera F. P., Swanson K., Eng L. F. et al. // *J. Experimental Allergic Encephalomyelitis: A useful model for multiple sclerosis.* – Alan R. New York. – 1984. – p. 139 – 144.

129. Glial fibrillary acidic protein in ependymomas and other brain tumors. / Duffy P.E., Graf L., Huang G.G., Rapport M.I. // *J. Neurol. Sci.* 0 1979 – Vol. 40 – p. 133

130. Gluck M.A., Myers C.E., Nicolle M.M., Johnson S. Computational models of the hippocampal region: implications for prediction of risk for Alzheimer's disease in non-demented elderly. // *Curr. Alzheimer Res.* 3(3) – 2006 – p. 247-257

131. Goodnick P., Gershon S. Chemotherapy of cognitive disorders in geriatric subjects. // *J. Clin. Psychiatry.* – 1984. – V. 45. – p. 196 – 209.

132. Gottfries C. G. Alzheimer's disease and senile dementia: Biochemical characteristics and aspects of treatment. // *Psychopharmacology.* – 1985. – V. 86. – p. 245 – 252.

133. Gottfries C.G., Adolfsson R., Aquilonius S. et al. Biochemical changes in dementia disorders of Alzheimer type (AD/SDAT) // *Neurobiol. Aging.* – 1983 – Vol. 4 – p. 261-271

134. Grandour M. S., Langley O. K., Gombos G., Vincendon G. et al. Cellular localization of the brain-specific α -2-glycoprotein in rat cerebellum: An immunohistological study. // *Neurosci.* – 1982. – Vol. 7, N 1. – p. 231.

135. Grandour M.S., Langley O.K., Gombos G., Vincendon G. et. al. Cellular localization of the brainspecific study. // *Neurosci.* – 1982 – Vol. 7, N1 – p. 231

136. Groppa L.G., Groppa S.A., Immunological mechanisms and functional-state of the blood-brain-barrier in the pathogenesis of Alzheimer-disease // *Neurobiol Aging N15 Suppl.1* – 1994 – p.121

137. Groppa S.A., Alzheimers-disease // *ZH Nevropatol Psikh N9* – 1990 – p.105-112

138. Groppa S.A., Chekhonin V.P. Specific brain antigens as indicators of blood-brain-barrier permeability in Alzheimer disease // *Zh Nevropatol Psikh N 9* – 1991 – p. 50-52

139. Groppa S.A., Drug correction of Alzheimers-disease (a review) // *J Nevropatol Psikh N9* – 1991 – p.110-116

140. Groppa S.A., Guranda C., Aspecte etiopatogenetice, clinice, complementare și de tratament în boala Alzheimer. // Chișinău – 2001 – p. 8-12
141. Groppa S.A., New possibilities in the treatment of patients with Alzheimer-disease // *Neurobiol Aging* N15 Suppl. – 1994 – p. 101.
142. Groppa S.A., Tagiev E.S., Familial pleomorphism of Huntingtons chorea // *Zh Nevropatol Psikh N* 11 – 1991 – p. 59-64
143. Growdon J. H., Corkin S., Huff F. J. et al. Piracetam combined with lecithin in the treatment of Alzheimer's disease. // *Neurobiol. Aging*. – 1986. – V. 7. – p. 269 – 276.
144. Growdon J., Corkin S., Huff F. Alzheimer's Disease: Treatment with Nootropic Drugs // *Proceed. Third Meet. Inter. Study Goop Treat. Mem. Dis.* – 1984 – p. 375-389
145. Growdon J.H., Corkin S., Huff F.J. Clinical evaluation of compounds for the treatment of memory dysfunction // *Ann NY Acad Sci.* – 1985 – Vol. 444 – p. 437-449
146. Guerreiro R.J., Bras J.M., Santana I., Januario C., et al. Association of HFE common mutations with Parkinson's disease, Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in a Portuguese cohort. // *BMC Neurology* N 7 – 2006 – p.6-24
147. Gurland B., Toner J. Depression in the elderly: A review of recently published studies // *Ann. Rev of Gerontol.* – 1982 – Vol. 3 – p. 229-265
148. Gusella J. F., Wexler N. S., Connelly P. M. et al. A polymetric DNA marker genetically linked to Huntington's disease. // *Nature.* – 1983. – Vol. 36. – p. 234 – 238.
149. Gusella J., Martin J. B. Molecular mechanisms of pathogenesis of Huntington's disease. // *Discuss Neurosci.* – 1986. – Vol. 3. – P. 136 – 138.
150. Gusella J., Tanzi R., Bader P. et al. Deletion of Huntington's disease – linked G8 (D4S10) locus in Wolf-Hirschhorn syndrome // *Nature*, 1985, V.318, p. 75-78
151. Hachinski V. C. Multi-infarct dementia: a cause of mental deterioration in the elderly. // *Lancet.* – 1982. – Vol. 11. P. 270 – 273.
152. Haglid K., Carlsson C., Stavrou D. An immunological study of human brain tumors concerning the brain specific protein s-100 and 14-3-2. // *Acta Neuropathol. (Berl.)* – 1973 – Vol. 24 – p. 187
153. Hamelton M. A rating scale for depression. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* – 1969. – Vol. 23. – P. 56 – 62.
154. Hammer J., Mähler M., Schmid W. DNA-Diagnostik der Chorea-Huntington. // *Schweiz med. Wochenschr.* – 1987. – Vol. 117. – P. 2074 – 2080.

183. Jeffreys A.J., Wilson V., Theim S.L. Hypervariable "minisatellite" regions in human DNA // *Nature*. – 1985 – Vol. 314 – p. 67-73
184. Jewett D. L. Auditory evoked fields averaged from the scalp of humans. // *Brain*. – 1971. – Vol. 94. – P. 681.
185. Johns C.A., Greenwald B.S., Mohs R.C. et al. The cholinergic treatment strategy in aging and senile dementia // *Psychopharmacol. Bull.* – 1983 – Vol. 19 – p. 185-187
186. Johnson D., Hafler D.A., Follis R.J. et al. Cell mediated immunity to myelin-associated glycoprotein, proteolipid, and myelin basic protein in multiple sclerosis. // *J. Neuroimmunol.* – 1986 – Vol. 13 – p. 99-108
187. Jope R.S. Effects of phosphatidylcholine and acetylcholine in brain // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1982 – Vol. 220 – p. 322-328
188. Kato K., Umeda Y., Suzuki F. Determination of human brain enolase isoenzyme men with an enzyme immunoassay at the level of single neurons. // *J. Neurochem.* – 1981 – Vol. 37 N4 – p. 998-1005
189. Kato S., Nakamura H. Presence of two different fibril subtypes in the Pick body: an immunoelectron microscopic study. // *Acta Neuropathol.* – 1990. – Vol. 81. – P. 125 – 129.
190. Katzman R. The prevalence and malignancy of Alzheimer disease. // *Arch. Neurol.* – 1976 – Vol. 33 – p. 217-218
191. Kay D. W. K. Genetics, Alzheimer's disease. // *British J. Psychiatry.* – 1989. – Vol. 154. – P. 311 – 320.
192. Kaye H., Sitaram N., Weingartner H. et al. Modes facilitation of memory in dementia with combination of lecithin and anticholinesterase treatment // *Biol. Psychiatry* – 1982 – Vol 17 – p. 275-280
193. Kennedy J., Fischer J., Shoulson J., Caine E. Language impairment in Huntington's disease. // *Neurology* – 1981 – Vol. 31, Supplement – p. 81-82
194. Khachaturian Z. S. Diagnosis of Alzheimer's Disease. // *Neurol.* – 1985. – Vol. 45. – P. 1097 – 1105.
195. Ko L. W., Sheu K. F., Blass J. P. Immunohistochemical colocalization of amyloid precursor protein with cerebrovascular amyloid of Alzheimer's disease. // *Am. J. Pathol.* – 1991. – Vol. 139. – P. 523 – 533.
196. Kokmen E., Smith G.E., Peterson R.C. et al. The short fest of mental status correlations with standardized psychometric testing. // *Arch. Neurol.* – 1991 – Vol. 48 – p. 725-728
197. Kopelman M.D., Lishman U.A. Pharmacological treatments of dementia (non-cholinergic). // *Brit. Med. Bull.* – 1986 – Vol. 42 – p. 101-105
198. Kopylov A.Y., Groppa S.A., Alzheimers-disease, immunity and aging // *ZH Nevropatol Psikh N6* – 1994 – p. 91-95

199. Kowall N.W., Ferrante R., Martin J.B. Patterns of cell loss in Huntington's disease // *TINS* – 1987 – Vol. 10 – p. 24-29
200. Kumar A., Schapiro M. B., Gragy C. et al. High-resolution PET studies in Alzheimer's disease. // *Neuropsychopharmacology*. – 1991. – Vol. 4. – P. 35 – 46.
201. Kumar V., Galache M. Treatment of Alzheimer's disease with cholinergic drugs. // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* – 1991. – Vol. 29, N. 1. – P. 23 – 37.
202. Lal H., Forester M. J. Autoimmunity and Age-Associated Cognitive Decline. // *Neurobiol. Aging*. – 1988. – Vol. 9. – P. 733 – 742.
203. Lange K. L., Bondi M. W., Salmon D. P., Galasko D., Delis D. C., Thomas R. G., Thal L. J. Decline in verbal memory during preclinical Alzheimer's disease: Examination of the effect of APOE genotype. // *J Int Neuropsychol Soc.* – 2002 – November ; 8(7): 943–955.
204. Lebowitz B. Alzheimer's Disease: New Developments in Treatment and Symptom Management Research. // *Psychophar. Bull.* – 1988 – Vol. 24 – N1 – p. 31-38
205. Lee J.H., Mayeux R., Mayo D., Mo J., Santana V., Williamsn J. et al., Fine mapping of 10q and 18q for familial Alzheimer's disease in Caribbean Hispanics // *Mol Psychiatry* 9(11) – 2004 – p. 1042-1051
206. Leon J., Tha D., Masur M. et al. Chronic Oral Physostigmine Without Lecithine Improves memory in Alzheimer's Disease. // *J. Amer. Geriatr. Soc.* – 1989. – V. 37, N. 4. – P. 42 – 48.
207. Leonardi A., Arata L., Bino G. et al. Functional study of T-lymphocyte responsiveness in patients with dementia of the Alzheimer type. // *J. Neuroimmunol.* – 1989. – Vol. 22. – P. 19 – 22.
208. Leonardi A., Caria M., Arata L. et al. Evidence of T-lymphocyte functional impairment in Huntington's Disease. // *Clinic. Immunology Immunopathol.* – 1986. – Vol. 39. – P. 121 – 130.
209. Lewis C., Ballinger B.E., Presly A. Trial of levodopa in senile dementia. // *Br. Med. J.* – 1978 – p. 550
210. Li Yi-Ju, Scott W.K., Zhang L., Lin P.I., Oliveira S.A. et al., Revealing the role of glutathione S-Transferase omega in age at onset of Alzheimer and Parkinson diseases. // *Neurobiol. Aging* 27(8) – 2006 – p. 1087-1093
211. Linablom B., Holmlund G. Use of DNA probes for diagnosis and prevention of inherited disorders. // *Gene Anal. Techn.* – 1989. – Vol. 5. – P. 97 – 101.
212. Lisnic V.S., Groppa S.A., The estimation of mental functions in the patients with Alzheimer disease // *Neurobiol Aging* N15 – 1994 – pag.1

213. Lomour Y.A. β -amyloid protein in aging and Alzheimer's disease // Pan European Society of Neurology. Second Congress a Congress in the Decade of the Brain. – 1981 – Viena – p.5

214. Loventhal A., Noppe M., Gheuen J., Karcher D. et al. α -albumine (GFAP) in normal and pathological human brain cerebrospinal fluid. // J. Neurol. Sci. -1978 – Vol. 219, N1 – P. 87-91

215. Loveren-Huylen V., Engelaar H., Hermans M. et al. Double blind clinical and psychological study of ergoloid mesylates (Hydergine) in subjects with senile mental deterioration. // J. Amer. Geriatr. Soc. – 1984 – Vol. 32 – p. 584-588

216. Loy R., Heyer D., Clagett-Dame M., Di Stefano P.S. Localization of NGF receptors in normal and Alzheimer's basal forebrain with monoclonal antibodies against the truncated form of the receptor. // J. Neurosci. – Res. – 1990 – Vol. 27, N 4 – p. 651-664

217. Luchsinger J., Reitz C., Honig L.S., Tang M.X., Shea S., Mayeux R. Aggregation of vascular risk factor and risk of incident Alzheimer's disease. // Neurology 65(4) – 2005 – p. 545-551

218. Luft R., Efendic S., Hokfelt T. Somatostatin – both hormone and neurotransmitter P. // Diabetologia – 1978 – Vol. 14 – p. 1-13

219. Martin A., Fedio P. Word production and comprehension in Alzheimer's disease: the breakdown of semantic knowledge. // Brain Lang. – 1983 – Vol. 19 – p. 124-141

220. Martin J. J., Gheuens J., Bruyland M. et al. Early-onset Alzheimer's disease in 2 large Belgian families. // Neurology. – 1991. – Vol. 41. – P. 62 – 68.

221. Masliah E., Terry R. D., Alford M. et al. Cortical and subcortical patterns of synaptophysin-like immunoreactivity in Alzheimer's disease. // Am. J. Pathol. 1991. – Vol. 138. – P. 235 – 246.

222. Mathers C.D., Loncar D., Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 // PLoS Med 3(11) – 2006 – p. 442

223. Mayeux R.T., Stern Y., Spanton S. Heterogeneity in dementia of the Alzheimer type: evidence of subgroups // Neurology. – 1985 – Vol. 35 – p. 1544-1550

224. McDonald B., Esiri M.M., McIlhinney R.A. A monoclonal antibody that reacts immunohistochemically with amyloid deposits in the brain tissue of Alzheimer patients bind to an epitope present on complement factor H. // J. Neurochem. – 1991 – Vol. 57 – p. 1172-1177

225. McDonald M.E., Haines J.L., Limmer M. et al. Recombination events suggest potential sites for the Huntington's disease gene // Nucleic Acids Res. – 1991 – p. 24

226. McDonald M.E., Lin E., Srinidhi L. et al. Complex patterns of

linkage disequilibrium in the Huntington disease regim // *Am. J. Hum. Genet.* – 1991 – Vol. 49 – p. 723-734

227. McDonald M.E., Scott W.E., Whaley W.L. et al. Huntington disease-linked locus D4S111 exposed as the α -L-iduronidase gene. // *Somat. Cell. Mol. Genet.* – 1991. – Vol. 17. – P. 421 – 425.

228. McEwen B., Hyden H., Bjurstam H. Protein separation of the cellular level by micro-disk electrophoresis. // *Anal. Biochem.* – 1966 – Vol. 17 – p. 1-15

229. McGeer P.L., Itagaki S., Boyes M.S., McGeer E.G. Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains // *Neurology* – 1988 – Vol.38 – p. 1285-1291

230. McIntosh I., Curtis A., Millan A., Brock D. J. H. Prenatal exclusion Testing for Huntington disease using the polymerase chain reaction. // *Am. J. Med. Genet.* – 1989. – Vol. 32. – P. 274 – 276.

231. Measurement of glial fibrillary acidic protein (GFAP) and anti-GFAP antibodies by solid-phase radioimmunoassay / Ruutiainen J., Newcombe J., Salmi A., Dahl D. et al. // *Acta neurol. Scand.* – 1981 – Vol. 63 N 5 – p. 297-305

232. Meissen G. J., Mastromauro C. A., Kiely D. K. et al. / Understanding the decision to take the predictive test for Huntington disease. // *Am. J. Med. Genet.* – 1991. – Vol. 39. – P. 404 – 410.

233. Meissen G.J., Myers R.H., Mastromauro C.A. et al. Predictive Testing for Huntington's disease with use of a linked DNA marker. // *N. Engl. J. Med.* – 1988 – Vol. 318 – p. 535-542.

234. Mennie M.E., Holloway S.M., Brock D.J.H. Attitudes of general practitioners to presymptomatic testing for Huntington's disease // *J. Med. Genet.* – 1990 – Vol. 27 – p. 224-227

235. Mickeg Sm. C. Specificity of the clinical diagnosis of dementia. // *J. Geriat. Drug Ther.* – 1989. – Vol. 4. – p. 3 – 15.

236. Miller B.J. Multiple calcium channels and neuronal function // *Science.* – 1987 – Vol. 235 – p. 46-52

237. Miller L., Harris L., Riezen H. et al. Neuroheptapeptide influence on attention and memory in man // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1976 – Vol. 5 – p. 17-21

238. Miner C.D., Richter R.W. Fers international symposium on familial Alzheimer's disease. // *Neurobiol. Aging.* – 1988 – Vol. 9 – p. 415-419

239. Moglia A., Sintoriani E., Zandrini C. et al. Activity of oxiracetam in patients with organic brain syndrome: A neuropsychological study. // *Clin. Neuropharmacol.* – 1986. – V. 9 (s. 3). – P. 573 – 578.

240. Mohs R.C., Davis B.M., Johns C.A. et al. Oral physyostigmine

treatment of patients with Alzheimer's disease. // *Am. J. Psychiatry.* – 1985 – Vol. 142 – p. 28-33

241. Molloy D. W., Guyall G. H., Wilson D. B. et al. Effect of tetrahydroaminoacridine on cognition function and behaviour in Alzheimer's disease. // *Cn. Med. Assoc. J.* – 1991. – V. 144. – N 1. – P. 29 – 34.

242. Moore B. Brain-specific protein // In: *Proteins of the nervous system.* New York: Raven Press. – 1973 – p. 1-13

243. Moore B. Brain-specific proteins, s-100 protein, 14-3-2 protein and glial fibrillary protein. // In: *Advances in Neurochemistry – Pl. Press N.Y.* – 1976 – Vol. 1 – p. 137-155

244. Moore B. Chemistry and biology of the S-100 protein. // *Scand. J. Immunol.* – 1982. – Vol. 15. – Suppl. 9. – P. 48 – 74.

245. Moore B., Perez V. Specific acidic proteins of the nervous system. // *Physiological and biochemical aspects integration.* Prenticehall New Jersey. – 1967 – p. 343-359

246. Morgan D.G., Gordon M.V. New approaches to the Study of Central Nervous System function Immune – Nervous System interactions and Cell Culture // *Neurobiolog. Aging* – 1988 – Vol. 9 – p. 763-765

247. Morrison J.H., Rogers J., Scherr S. et al. Somatostatin immunoreactivity in neuritic plaques of Alzheimer's patients. // *Nature.* – 1985 – Vol 314 – p. 90-92

248. Mortimer J. A., Shuman L. M. *The Epidemiology of Dementia.* – Oxford University Press. – N. Y., 1981. – P. 3 – 23.

249. Mortimer J.A., Borenstein A.R., Gorsche K.M., Snowdon D.A., Very early detection of Alzheimer neuropathology and the role of brain reserve in modifying its clinical expression. // *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 18(4) – 2005 – p. 218-223

250. Moscowitch M. A neuropsychological approach to perception and memory in normal and pathological aging. // *Aging and Cognitive processes / Eds. Craik F.I.M., Trehub S.* – New York, 1982 – p. 55-79

251. Moses G.S.D, Jensen D., Lue L.F, Walker D.G. et al., Secretary PLA2-IIA: a new inflammatory factor for Alzheimer's disease. // *Journal of Neuroinflammation* 3:28 – 2006 – p.1742-2094

252. Mossakowski M., Weinrauder H. Glial fibrillary acidic protein and s-100 protein in abnormal astrocytes in Wilson's disease. // *Neuropathol.* – 1986 – Vol. 24, N 3 – p. 365-376

253. Muller W. K. Eine Kasuistik zur Diagnostik, Pathogenese und Behandlung der Chorea major. // *Die Therapie Extrapyramidal-Motorischer Erkrankungen.* // Eds. Aschoff J. C. – Stuttgart, 1982. – P. 41 – 58.

254. Murray J.C., Mills K.A., Demopulos C.M. et al. Linkage disequilibrium and evolutionary relationships of DNA variants (RELPS) at the

serum albumin locus // Proc. Nat. Acad. Sci. USA – 1984 – Vol. 81 – p. 3486-3490

255. Myers R.H., Leavitt J., Farrer L.A. et al. Hemozygote for Huntington disease // Am. J. Hum. Genet. – 1989 – Vol. 45 – p. 615-618

256. Myers R.H., Vonsattel J.P., Stevens T.J., Curries L.A. Clinical and neuropathological assessment of severity in Huntington's disease. // Amer. J. Hum. Genet. – 1986 – Vol. 39 – p. 267-269

257. Nagel J. S., Ichise M., Holman B. L. The scintigraphic evaluation of Huntington's disease and other movement disorders using single photon emission computed tomography perfusor brain scand. // Semin. Nucl. Med. – 1991. – Vol. 21. – P. 11 – 23.

258. Nakazato Y., Isshizeki J., Takanoshi K. Localization of S-100 protein and GFA-relatcol antigen in pheomorphic adenoma of the salivary glands. // lab. Invest. – 1982. – Vol. 46, N. 6. – P. 621 – 625.

259. Nanda N., Pal G.K., Koner B.C., Effect of dopamine injection into caudate nucleus on immune responsiveness in rats: a pilot study // Immunology letters N 1 – 200 ian – p. 151-153

260. Nandy K. Immunopathology of Aging and Dementia. // In: Senile Dementia of the Alzheimer type. / ed. Hutton Y. T., Kenny A. D., N. Y., Alan R. Liss. – 1985. – P. 293 – 305.

261. Nandy K., Nandy L.K. Immunological and autoimmune phenomena in senile brain disease // In: Biological Substrates of Alzheimer's Disease / Ed. Scheibel A.B., Wechsler A.F., Brazier A.B., N.Y. Acad. Press. Inc. – 1986 – p. 167-176

262. Neary D., Snowden J., Northen B. Dementia of frontal lobe type. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. – 1988. – Vol. 51. – P. 353 – 361.

263. Nee L.E., Eldridge R., Sunderland T. et al. Dementia of the Alzheimer type: clinical and family study of 22 twin pairs. // Neurology. – 1987 – Vol. 37 – p. 359-363

264. Nerl C., Mayeux R., O'Neill G.J. HLA-linked complement markers in Alzheimer's and Parkinson's disease: C4 variant (C4B2) a possible marker for senile dementia of the Alzheimer type // Neurology – 1984 – Vol. 34 – p. 310-314

265. Neuron-specific enolase and S-100 protein levels in cerebrospinal fluid of Patients with Various neurological diseases. / Mokuno K., Kato K., Kawai K., Matsuoka Y. et al. // J. Neurol. Sci. – 1983. – Vol. 60. – P. 443.

266. Nicholson C.D., Jukna J.J., Andersbach D. The effect of bufylline in passive avoidance trials in gerbils – following trans-forebran ischemia – and mice // Drug. Dev. Res. 1988 – V. 14 – p. 349-352

267. Ober B. A., Dronkers N. F., Koss E. et al. Retrieval from se-

295. Rapcsak S. L., Croswell C., Rubens A. B. Apraxia in Alzheimer's disease. // *Neurology*. – 1989. – Vol. 39. – P. 664-668.
296. Rapoport S. J. Blood brain barrier in physiology and medicine. / Raven Press. N. Y., 1978.
297. Renvoise E. B. An HLA and family study of Alzheimer's disease. // *Psychol. Med.* – 1984. – Vol. 14. – P. 515-520.
298. Riekse R.G., Leverenz J.B., McCormick W., Bowen J.D., Teri L. et al., Effect of vascular lesions on cognition in Alzheimer's disease: a community-based study. // *J. Am Geriatr Soc.* 52(9) – 2004 – p.1442-1448
299. Robbins C., Theimann J., Youngman S. et al. Evidence from family studies that the gene causing causing Huntington's disease is telomeric to D4S95 and D4S90. // *Am. J. Hum. Genet.* – 1989. – Vol. 44. – P. 422-425.
300. Roberts E. Alzheimer's disease may begin in the nose and may be caused by aminosilicates. // *Neurobiology Aging*. – 1986. - Vol. 7. - P. 561-567.
301. Rocca W. A., Amaducci L. A., Scoenberg B. S. Epidemiology of clinically diagnosed Alzheimer's disease. // *Ann. Neurol.* - 1986. - Vol. 19.- P. 415-424.
302. Rockwood K., Fay S., Song X., MacKnight C., Gorman M. Attainment of treatment goals by people with Alzheimer's disease receiving galantamine: a randomized controlled trial. *CMAJ*, – 2006 – April 11, 174(8), p. 1099 – 1105.
303. Rodoll K., Caspary P., Lange H. W., Noth J. Language functions in Huntington's disease. // *Brain*. – 1988. Vol.111. – P. 1475-1503.
304. Rojo L., Sjoberg M.K., Hernandez P., Zambrano C., Maccioni R.B., Roles of cholesterol and lipids in the etiopathogenesis of Alzheimer's disease. // *J. Biomed. Biotech.* – 2006 – p. 1-17
305. Ropers H. H. Use of DNA probes for diagnosis and prevention of inherited disorders. // *Eur. J. Clin. Investig.* - 1987. - Vol. 17. - P.475-487.
306. Rosenberg R. N. Translational Research on the Way to Effective Therapy for Alzheimer Disease. // *Arch Gen Psychiatry*. 2005 November; 62(11): 1186–1192.
307. Rosetelli C., Falchi A. M., Tuveri T. et al. Prenatal diagnosis of β -thalassemia with the synthetic-oligomer technique. // *Lancet*. – 1985.- Vol.1. – P. 241-243.
308. Roth M. The natural history of mental disorder in old age. // *J. Mental. Sci.* – 1985. Vol. 101. – P. 281-301.
309. Roymond B. T. Drugs to treat age-related neurodegenerative problems. The final frontier of medical Science ?. // *Amer. Geriatr. Soc.* – 1990. – Vol. 38, N 6. – P. 680-695.

310. Rozemuller J. M., Stam F. C., Eikelboom P. Acute phase proteins are present in amorphous plaques in the cerebral but not in the cerebellar cortex of patients with Alzheimer's disease. // *Neurosci. - Lett.* - 1990. - Vol. 119. - P. 75-78.

311. Rutter P. Increase in Alzheimer's disease: Artifact or real? // *CMAJ* - 1998 - May 19, 158 (10).

312. Ruutiainen J., Newcombe J., Salmi A., Dahl D. et al. Measurement of glial fibrillary acidic protein (GFAP) and anti-GFAP antibodies by solid-phase radioimmunoassays // *Acta. Neurol. Scand.*, - 1981 - Vol. 63, N 5 - p. 297-305

313. Saiki R. K., Gelfand D. H., Stoffel S. et al. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. // *Science.* - 1988. - Vol. 239. - P. 487-491.

314. Sano M., Stern Y., Mayeux R. Consistent improvement in memory with long term oral physostigmine therapy in Alzheimer's disease. // *Neurology.*- 1987. - Vol. 37 (s. 1). - P. 33.

315. Sar M. Estradiol is concentrated in tyrosine hydroxylase-containing neurons of the hypothalamus. // *Science.* - 1984. - Vol. 223. - P. 938-940.

316. Satoh J., Tabira T., Sano M. et al. Parvalbumin - immunoreactive neurons in the human central nervous system are decreased in Alzheimer's disease. // *Acta Neuropathol.* - 1991. - Vol. 81. - P. 388-395.

317. Schellenberg G.D, Genetic dissection of Alzheimer disease, a heterogeneous disorder. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 92 - 1995 - p. 8552-8559

318. Schmidt G. Mechanisms and possible causes of Alzheimer's disease. // *Postgraduate Medicine.* - 1983. - Vol. 73. P. 206-211.

319. Schreiter U., Biedert St. Die Alzheimersche Krankheit: Befunde und Hypothesen // *Nervenarzt.* - 1988. - Vol. 59. - P. 73-84.

320. Serby M., Corwin J., Rotrosen et al. Lecithin and Piracetam in Alzheimer's Disease. // *Psychopharm. Bull.* - 1983. - Vol. 19, N 1. - P. 126-128.

321. Sevush S., Guterman A., Villalon A. V. Improved verbal learning after outpatient oral physostigmine therapy in patients with dementia of the Alzheimer type. // *J. Clin. Psychiatry.* - 1991. - V. 52, N 7. - P. 300-303.

322. Shimamura A.P., Salmon D. P., Squire L. R., Butters N. Memory dysfunction and word priming in dementia and amnesia. // *Behav. Neurosci.* - 1987. - Vol. 101. - P. 347-351.

323. Shoulson I. Huntington's disease. A decade of progress. // *Neurologic Clinics.* - 1984 - Vol. 2 - p. 515-526

324. Silverberg G., Mayo M., Saul T., Fellmann J., McGuire D. El-

evated cerebrospinal fluid pressure in patients with Alzheimer's disease. // *Cerebrospinal Fluid Research* 2006, 3:7.

325. Singh Y.K., Fudenberg H.H. Increase of immunoglobulin G3 subclass is related to brain autoantibody in Alzheimer's disease but not in Down's syndrome. // *Autoimmunity* – 1989 – Vol. 3 – p. 95-101

326. Sjogren T., Sjogren H., Lindgren B.G.H. Morbus Alzheimer and Morbus Pick. // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1952 – Vol. 82 (Suppl.) – p. 1-152

327. Smith B., Skarecky D., Bengtson U. et al. Isolation of DNA markers in the direction of the Huntington disease gene from the G8 Locus. // *Am. J. Hum. Genet.* – 1988 – Vol. 42 – p. 335-344

328. Smith G. Animal models of Alzheimer's disease: experimental cholinergic denervation. // *Brain Res. Rev.* – 1988 – Vol. 13 – p. 103-118

329. Smith R.C., Vroulis G., Johnson R. et al. comparison of Therapeutic Response to Long-Term Treatment with Lecithin versus Piracetam Plus Lecithin in Patients with Alzheimer's Disease. // *Psychopharmacol. Bull.* – 1984 – Vol. 20 N 3 – p. 542-545

330. Smith T., Itzhaki R. Radiosensitivity of lymphocytes from patients with Alzheimer's disease // *Mutation Res.* – 1989 – Vol. 217 – p. 11-17

331. Squire L.R. Memory and brain. // Oxford University Press, New York – 1986 – p. 231

332. Stegink A.J. The clinical use of piracetam a new nootropic drug. // *Arzneimittelforsch.* – 1972 – Vol. 22 – p. 975-977

333. Stern Y., Sano M., Mayeux R. Effects of oral physostigmine in Alzheimer's disease. // *Ann. Neurol.* – 1987 – Vol. 22 – p. 306-310

334. Stevens D.L. The classification of variants of Huntington's chorea. // In: Borbeau A., Paulson G.W. / eds./ *Adv. in Neurol.* N.Y., Raven Press. – 1973 – Vol. 1 – p. 57-64

335. Sulkava R., Haltia M., Paltau A. et al. Accuracy of clinical diagnosis in primary degenerative dementia: correlation with neuropathological findings. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1989 – Vol. 46 – p. 9-13

336. Summers W.K., Majoreski L.V., Marcsh G.M. et al. Oral tetrahydroaminoarridine in long-term treatment of senile dementia Alzheimer's type. // *N. Eng. J. Med.* – 1986 – Vol. 315 – p. 1241-1245

337. Tang K., Hynan L.S., Baskin F., Rosenberg R.N. Platelet amyloid precursor protein processing: a bio-marker for Alzheimer's disease. // *J. Neurol. Sci.* 240(1-2) – 2006 – p. 53-58

338. Thal. L., Fuld P., Masur D. Oral physostigmine and becithin improve memory in Alzheimer disease. // *Ann. Neurol.* – 1983 – Vol. 13 – p. 491-496

339. Thavichachart N., Phanthumchinda K., Chankrachang, S., Praditsuwan R. Nidhinandana S., Senanarong V., Pongvarin N. Efficacy study of galantamine in possible Alzheimer's disease with or without cerebrovascular disease and vascular dementia in Thai patients: a slow-titration regimen. // *Int J Clin Pract*, – 2006 – May, 60, 5, 533–540.

340. Tierney M.C., Fisher R.H., Lewis A.J. et al. The NINCDS – ADRDA Work Group criteria for the clinical diagnosis of probable Alzheimer's disease. // *Neurology*. – 1988 – Vol. 38 – p.359-364

341. Todorov A.B., Go R.C., Constantinidis J., Elston R.C. Specificity of the clinical diagnosis of dementia. // *J. Neurol. Sci.* – 1975 – Vol. 26 – p. 81-98

342. Toledano-Gesca A. Hypotheses Concerning the Aetiology of Alzheimer's Disease. // *Pharmacopsychiat.* – 1988 – Vol. 21 – p. 17-25

343. Tsuang D.W., Wilson R.K., Lopez O.L. et al. Genetic association between the APOE4 allele and Lewy bodies in Alzheimer disease. // *Neurology* 64(3) – 2005 – p. 509-513

344. Tune L., Brandt J, Frost J.J. et al. Physyostigmine in Alzheimer's disease: effects on cognitive functioning, cerebral glucose metabolism analyzed by positron emission tomography and cerebral blood flow analyzed by single photon emission tomography. // *Acta. Psych. Scand.* – 1991 – Vol. 366 – p. 61-65

345. Tune L.E., Steele C., Cooper T. Neuroleptic drugs in the management of behavioral symptoms of Alzheimer's disease. // *Psychiatr. Clin. North. Am.* – 1991 – Vol. 14 N2 – p. 353-373

346. Twamley E. W., Legendre Ropacki S. A., Bondi M. W. Neuropsychological and neuroimaging changes in preclinical Alzheimer's disease. // *J Int Neuropsychol Soc.* – 2006 – September; 12(5): 707–735.

347. Two-site enzyme immunoassay for A-fetoprotein involving column chromatography. / Yamamoto R., Kimura S., Matsuora A. et al. // *J. Immunol. Methods.* – 1986 – Vol. 87 – p. 197-201

348. Tyler A., Quarrell O.W.J., Meredith A.L., Harper P.S. Exclusion testing in pregnancy for Huntington's disease. // *J. Med. Genet.* – 1990 – Vol. 27 – p. 488-495

349. Tzourio C., Bonaiti C., Clerget-Darpoux F., Alperovitch A. Segregation Analysis in Alzheimer Disease: No Evidence for a Major Gene. // *Am. J. Hum. Genet.* – 1992 –50: 645 – 646.

350. Uchida Y., Takio K., Titanik K. et al. The growth inhibitory factor that is deficient in the Alzheimer's disease brain is a 68 aminoacid metallo-thionein-like protein. // *Neuron.* – Vol. 311 – p. 1371-1373.

351. Ueintraub S., Mesulam M.M., Auty R. et al. Lecithin in the treatment of Alzheimer's disease. // *Arch. Neurol.* – 1983 – Vol. 40 – p. 527-528

352. Vaitukaitis J.L. Premenstrual syndrome. // *New Engl. J. Med.* 1984 – Vol. 311 – p. 1371-1373
353. van Reekum R., Simard M., Cohen T. The prediction and prevention of Alzheimer's disease towards a research agenda. // *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, –1999 – Vol. 24, no. 5: p. 413 – 430.
354. Venn R.D. The Sandoz clinical Assessment-Geriatric (SCAG) scale a general-purpose psychogeriatric rating scales. // *Gerontology* – 1983 – Vol. 29 – p. 185-198
355. Vincent G., Verderese A., Gamzu E. The effects of aniracetam (Ro-13-5057) on the enhancement and protection of memory. // *Ann. N Y Acad. Sci.* – 1985 – Vol. 444 – p. 489-491
356. Vogelstein B., Fearon E.R., Hamilton S.R., Feinberg A.P. Use of restriction fragment length polymorphism to determine the clonal origin of human tumors. // *Science*. – 1985 – Vol. 227 – p. 642-645
357. Volger B.W. Alternatives in the treatment of memory loss in patients with Alzheimer's disease. // *Clin. Pharm.* – 1991 – Vol. 10, N 6 – p. 447-456
358. Voller A., Bidwell D.E., Bortlett A. Enzyme immunoassays in diagnostic medicine. Theory and Practice. // *Bull World Health Organ.* – 1978 – Vol. 53 – p. 55-65.
359. Vonsattel J.P., Myers R.H., Stevens T.J. et al. Neuropathological classification of Huntington's disease. // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 1985 – Vol. 44 – p. 559-577
360. Warecka K. a-2-Glycoprotein. // *Scand J. Immunol.* – 1982 – Vol.15, Suppl. 9 – p. 279
361. Warecka K. Immunochemical studies on a water-soluble brain-specific glycoprotein from human and rat brain. // *Life Sci.* – 1967 – Vol. 6 – p. 1999
362. Warecka K. Immunological differential diagnosis of human brain tumors. // *J. Neurol. Sci.* – 1975 – Vol. 26 – p. 511-516
363. Waters C. Cognitive Enhancing Agents: Current Status in the Treatment of Alzheimer's Disease. // *Canad. J. neurol. Sci.* – 1988 – Vol. 15 – p. 249-256
364. Waters C.O. Description of chorea. In: Duglison R. (1842). // *Advances in Neurology* – 1973 – Vol. 1 – p. 29-30
365. Weingartner H., Gold P., Ballenger J.C. et al. Effects of vasopression on human memory functions. // *Science* – 1981 – Vol. 211 – p. 601-603
366. Weinstein H.C., Teunisse S., van Gool W.A. Tetrahydroaminoacridine and lecithine in the treatment of Alzheimer's disease. Effect on

- cognition, functioning in daily life, behavioural disturbances and burden experience by the carers. // *J. Neurol.* 1991 – Vol. 238, N 1 – p. 343-348
367. Weir D. Handbook of experimental immunology. Oxford, 1978 – p. 220
368. Weitkamp L.R., Nee L., Keats B et al. Alzheimer disease: evidence for susceptibility loci on chromosomes 6 and 14. // *Am. J. Hum. Genet.* – 1983 – Vol. 35 – p. 443-453
369. Wettstein A., Spiegel R. Clinical trials with the cholinergic drug R.S86 in Alzheimer's type (SDAD). // *Psychopharmacology.* – 1984 – Vol. 84 – p. 572-573
370. Whaley W.L., Michiels F., McDonald M.E. et al. Mapping of D4S98/S114/S113 confines the Huntington's defect to a reduced physical region at the telomere of chromosome 4. // *Nucleic Acids. Res.* – 1988 – Vol. 16 – p. 11769-11780
371. Whalley L. J. Risk factors in Alzheimer's disease. // *BMJ* – 1991 – Volume 303, 16 November p. 1215 – 1216.
372. Whitehouse P.J., Price D.L., Straube R.G. et al. Alzheimer's disease and senile dementia: Loss of neurons in the Gasal forebrain // *Science* – 1982 – Vol. 215 – p. 1237-1239
373. Wilkinson B.L., Landreth G.E., The microglial NADPH oxidase complex as a source of oxidative stress in Alzheimer's disease // *Journal of Neuroinflammation* N 3. 2006 – p.30
374. Wilson R.S., Bacot L.D., Fox J.H., Kramer R.L., Kaszniak A.W. Word frequency effect and recognition memory in dementia of the Alzheimer type. // *J. Clin. Neuropsychol.* – 1983 – Vol. 5 – p. 97-104
375. Wisniewski H.M. Evidence for blood-brain barrier changes in Alzheimer's disease. // *Neurobiol. Aging.* – 1988 – Vol. 9 – p. 427-430
376. Wood P.L., Etienne P., Lal S. et al. Reduced lumbar CSF somatostatin levels in Alzheimer's disease (AD) // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 1985. – Vol.9. – P.285-289.
377. Wosmuth I.J., Hewitt J., Smith B et al. A highly polymorphic locus very tightly linked to the Huntington's disease. // *Nature.* – 1988 – Vol. 332 – p. 734-736.
378. Wulfert E. Pharmaceutical research strategies in Alzheimer's disease. // *J. Pharm. Belg.* 1991. – Vol.46, N1. – P.67-77.
379. Yamada M., Tsukagoshi H., Otomo E., Kayakawa M. Systemic amyloid deposition in old age and dementia of Alzheimer type: the relationship of brain amyloid to other amyloid. // *Acta Neuropathol.* – 1988. – Vol.77. – P.136-141.
380. Yamaguchi H., Nakazato Y., Kawarabayashi T. et al. Extracellular neurofibrillary tangles associated with degenerating neurites and

Клинические особенности семейных и спорадических форм болезни Альцгеймера. // Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1990. – № 9. – С. 38 – 43.

406. Гаврилова С. И., Сударева Л. О., Калын Я. Н. Эпидемиология деменций пожилого и старческого возраста. // Журн. невропатол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1987. – № 9. – С. 1345 – 1352.

407. Гаврилова С.И., Корсакова Н.К., Вавилов С.Б. и др. О клинической гетерогенности деменций альцгеймеровского типа. // Журн. невропатол., психиатр. – 1990. - №9 – с. 44-50.

408. Ганнушкина И. В., Комелькова Л. В., Моссаковски М. и др. Белки острой фазы и иммуноглобулин Е в сыворотке крови и ткани мозга при ишемическом инсульте. // Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1990. – Т. 90, № 7. – С. 22 – 25.

409. Гейнисман Р.В., Оксова Е.Е. К вопросу о морфологической диагностике сосудистого и старческого слабоумия (значение церебральной конгофильной ангиопатии). // Журн. невропатол., психиатр. – 1988 - №7 – с. 35-39

410. Годухин О.В., Буданцев А.Ю. Нарушение гомеостатического принципа модуляции дофамином глутаматэргической синаптической передачи в стриатуме как возможная причина нейродегенеративных процессов при хорее Гентингтона. // Фундаментальные достижения нейрохимии в медицине: 10 Всесоюз. конф.; Тез. докл. – Горький, 1987. – с.126-127.

411. Горбачева Ф.Е., Парфенов В.А. Возрастные изменения Н-рефлекса и F-волны. // Физиология человека. – 1986 – Т12, №3 – с. 508-511

412. Горбунов Ф.Е., Тукосов В.А., Никонов А.А. К вопросу об изменении метаболизма мозга больных ишемическим инсультом. // Тр. Ин-та МОЛГМИ. – 1979. – т. 127. – Вып. 8. – с.45-46.

413. Гусев Е. И., Гречко В. Е., Бурд Г. С. // Нервные болезни. – 1988. – С. 638.

414. Давиденков С. Н. Эволюционно-генетические проблемы в невропатологии. – Л., Медицина. – 1934. – 243 с.

415. Ерохина Л.Г., Лившиц Л.Д., Фомина Л.Н. Особенности клиники и диагностики церебральных процессов опухолеподобного течения. // Сов. медицина. – 1981.- №8.– с.3-6.

416. Завалишин И.А., Погодина В.В. Антитела к нейрофиламентам при медленных инфекциях нервной системы. // Журн. невропатол., психиатр. – 1988. - №2. – с.11-16.

417. Иванова-Смоленская И.А., Гурская Н.З., Волков В.Н. и др. Нарушения поведения и моторики при наследственных

экстрапирамидных и мозжечковых заболеваниях. // В кн.: Глубинные структуры мозга и поведение. – Ереван, 1985 – с.220-232.

418. Илина В.Н. К дифференциальной диагностики болезни Альцгеймера и сосудистой деменции (по клиническим и ЭЭГ данным). // В кн.: Материалы межобл. научн.-практ. конф. по сосудистым заболеваниям головного мозга – Кострома - 1984 – с.72-76.

419. Иммунохимическое определение нейроспецифического α_2 -глобулина в СМЖ при нервно-психических заболеваниях. / Буйлов В. К., Лакосина Н. Д., Татаринев Ю. С., Терентьев А. А. // Журн. невропатологии и психиатрии. – 1985. – Т. 85, № 7. – С. 1038 – 1042.

420. Инсарова Н.Г. Ретроспективный анализ эффективности патогенетической терапии при хорее Гентингтона // 8-й Всесоюзный съезд невропатологов, психиатров и наркологов. Тез. докл. 25-26 окт. 1986г. – с.236.

421. Киктенко Л.И. Возрастные изменения нейрональных окончаний на поверхности эпендимы головного мозга человека. // Журн. невропатол., психиатр. – 1986 - №7 – с.995-997.

422. Концевой В. А., Медведев А. В., Верещагин Н. В. и др. Компьютерная томография мозга при слабоумливающих процессах позднего возраста. // Сб. науч. тр. Ленингр. психоневрол. ин-та. 1986. – Т. 114. – С. 32 – 35.

423. Лашкова С. Встреча коллектива 2-го МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова с группой депутатов. // Сов. мед. – 1990 - №4 – с.2.

424. Лурия А. Р. Основы нейропсихологии. – М., 1973.

425. Маркова Е. Д., Магжанов Р. В. Распространенность наследственных заболеваний нервной системы в различных популяциях (обзор). // Журн. невропат., психиатр. – 1990. – № 9. – С. 113 – 119.

426. Молчанова Е.К., Сударева Л.О., Селезнева Н.Д., Воскресенская Н.И. О некоторых особенностях инициальных проявлений болезни Альцгеймера. // Журн. невропатол., психиатр. – 1986 - № 9 – с. 1371-1375

427. Морковкин А. В., Чехонин В. Н., Каменных Л. Н. Иммуноферментативный метод определения специфического α_2 -глобулина мозга в сыворотке крови у детей с синдромом Туретта. // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1986. – № 10. – С. 1974.

428. Мочалов Ш.И., Дадали Е.Л. Обмен катехоламинов при хорее Гентингтона (у больных и их фенотипически здоровых родственников) // Журн. невропатол. психиатр. – 1980 - №8 – с.1158-1163.

429. Некрасов А. И. Систематика психических нарушений и клинико-психопатологический полиморфизм хореи Гентингтона: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1981. – 24 с.
430. Неретин В.Я., Котов С.В. Качество неврологической помощи больным цереброваскулярными заболеваниями. // Вопросы качества психиатрической, неврологической и наркологической помощи.: сборник науч. тр. (респ.) – М. 1989 – с. 151-153.
431. О спорадических ювенильных формах хореи Гентингтона // А.П.Зинченко, В.Д.Гончаров, Д.Л.Буртянский, Ю.М.Захарьев. // Журн. невропатол., психиатр. – 1980. - №3. – с.358-362.
432. Обухов С. К. Клиническое и экспериментальное изучение альфа-1-глобулина мозга у больных с внутримозговыми опухолями: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1984. – 110 с.
433. Орлова М. Л. Ангиоархитектоника коры мозга и гематоэнцефалического барьера при БА. // Журн. невропат., психиатр. – 1988. – № 7. – С. 976 – 980.
434. Орлова М.Л., Киктенко П.И. Ангиоархитектоника коры мозга при старческом слабоумии как основа нарушений гемодинамики. // Журн. невропатол., психиатр. – 1987. - №7 – с. 232-236.
435. Петелин Л. С. Экстрапирамидные гиперкинезы: Современ. состояние пробл. (Лекция). – М., Центр. ин-т. усоверш. врачей. – 1983. – 27 с.
436. Петров Р.В., Стенина М.А., Лебедев К.А. Особенности оценки количества Т-лимфоцитов и других розеткообразующих клеток в крови здоровых и больных людей. // Бюлл. эксп. биол. мед. – 1976. – №2. – с.197-199.
437. Покровская З.А., Инсарова Н.Г. Особенности ЭЭГ больных хореей Гентингтона и их клинически здоровых родственников. // Журн. невропатол., психиатр. – 1988. - №3. – с.22-26.
438. Рахальский Ю.Е., Будза В.Г. О нозологической сущности сенильной деменции (К дискуссии по статье Н.Ф.Шахматова). // Журн. невропатол., психиатр. – 1988. - №4. – с.136-138.
439. Рязанова В.С. Случай болезни Пика в молодом возрасте со своеобразным клиническим течением. // Журн. невропатол., психиатр. – 1958. - №3. – с.59-61.
440. Сакварелидзе Л. Д. Некоторые вопросы патогенеза и клиники хореи Гентингтона. // Вопросы современной неврологии. – Тбилиси, 1985. – С. 230 – 236.
441. Селезнева Н.Д, Сравнительно-возрастные особенности клиники инициального этапа течения болезни Альцгеймера.. // Журн. невропатол., психиатр. – 1988. - №6. – с.93-100.

442. Синицына О. В. Клинико-генетические особенности хорей Гентингтона. // Профилактическая и реабилитационная неврология и психиатрия: Тез. докл. III съезда невропатологов и психиатров. – Пермь, 1988. – С. 80 – 81.

443. Скворцов И. А., Авакян Г. Н. Методика электронейромиографического исследования. // Методические рекомендации. – М., 1978. – 21 с.

444. Соколыч Е.И, Аффективные расстройства при болезни Альцгеймера. // Журн. невропатол. психиатр. – 1986. - №9. – с.1376-1380.

445. Тульская М.П. О внутрисемейном полиморфизме хорей Гентингтона. // В кн.: Наследственные заболевания нервной системы. – Саратов, 1983 – с. 66-69

446. Турсунова Ю.Д., Ключник Т.П., Бурбаева Г.Ш. Сравнительная оценка содержания водорастворимого фибриллярного кислого белка в головном мозге человека в норме и при шизофрении. // Журн. невропатол., психиатр. – 1989. - №5. – с.105-107.

447. Угол Н.Б. О клинике болезни Альцгеймера. // В кн.: Психиатрическая клиника и проблемы патологии высшей нервной деятельности. – 1962. – Л. – Вып. 4 (25). – с.237-265.

448. Хомская Е. Д. Нейропсихология. – М., 1987. – С. 288.

449. Чехонин В. Н. Специфические белки нервной ткани человека и животных (идентификация, выделение, физико-химическая характеристика и клинико-лабораторные исследования): Авт. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1989. – 37 с.

450. Чехонин В.П., Щербак В.М., Морозов Г.В., Морковкин В.М. Двухсайтный иммуноферментный анализ специфического $\alpha 2$ -глобулина мозга на основе колоночной иммуноадсорбционной хроматографии. // Нейрохимия. – 1988. -№3 . – с.440-445.

451. Шахматов Н.Ф. К клинике и дифференциальной диагностике болезни Пика. // В кн.: Нервные и психические нарушения при органических заболеваниях головного мозга. – М., 1961. – т. 28. – с. 93-98.

452. Шефер В.Ф. Гипо- и гипердиагностика старческого слабоумия и болезни Альцгеймера в психиатрической практике. // Журн. невропатол., психиатр. – 1987 - №7 – с.987-992.

453. Штарк М. Б. Мозгоспецифические белки (антигены) нервной ткани и функции нейрона. – М., 1985. – 313 с.

454. Штернберг Э. Я. Клиника деменций пресенильного возраста. – 1967. – М., Медицина. – 247 с.

455. Юсевич Ю. С. Очерки по клинической электромиографии. – М., 1972. – 183 с.

456. Яковлева Н.Т., Семенова К.А. О значении цитоксических противомозговых антител в крови при детском церебральном параличе. // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова – 1982, № 10 – с. 1466-1470

457. Яхно Н. Н., Дамулин И. Д. Неврологическая характеристика церебральной атрофии у пациентов старших возрастных групп. // Журн. невропатол. психиатр. – 1990. – № 9. – с. 30 – 35.

5.2. Caracteristica electromiografică și electroneuromiografică a HDPE.....	178
Capitolul 6 STUDIUL GENETICO-MOLECULAR AL HEREDODEGENE-RESCENȚE-LOR PROGRESIVE ALE ENCEFALULUI.....	183
6.1. Probele de ADN în diagnosticarea și profilaxia bolilor ereditare	183
6.1.1. Particularitățile genetico-moleculare ale BA.....	
6.2. Particularitățile genetico-moleculare ale coreei cronice Huntington.....	196
6.3. Diagnosticul ADN preclinic al coreei cronice Huntington.....	209
6.3.1. Principiile de diagnosticare ADN	212
Capitolul 7 MEDICAȚIA ÎN HDPE ASPECTELE ACTUALE DE CORECTARE MEDICAMENTOASĂ A HDPE.....	227
Literatura	261

Cuprins

Capitolul 1 CONCEPȚIILE MODERNE DE HEREDODEGENERESCENTE PROGRESIVE ALE ENCEFALULUI (HDPE).....	7
1.1. Particularitățile neuromorfologice ale HDPE	12
1.2. Diagnosticul HDPE și al altor afecțiuni însoțite de sindrom demenția	20
Capitolul 2 PARTICULARITĂȚILE CLINICE ALE MANIFESTĂRILOR HEREDODEGENERESCENTEI PROGRESIVE A ENCEFALULUI (HDPE)	35
2.1. Caracteristica de ansamblu a subiecților luați în studiu.....	42
2.2. Polimorfismul clinic al heredodegenerescentelor progresive ale encefalului (HDPE)	65
2.2.1. Particularitățile polimorfismului fenotipic al bolii Alzheimer.....	66
2.2.2. Particularitățile polimorfismului fenotipic al coreei cronice Huntington CCH).....	75
Capitolul 3 CARACTERISTICA PERTURBAȚIILOR FUNCȚIILOR PSIHICE SUPERIOARE LA BOLNAVII CU HEREDODEGENERESCENTE EVOLUTIVE ALE ENCEFALULUI.....	85
Capitolul 4 ROLUL INDICILOR IMUNOCHEMICI ȘI IMUNOLOGICI ÎN PATOGENIA HEREDODEGENERESCENTELOR PROGRESIVE ALE ENCEFALULUI.....	111
4.1. Rolul indicilor imunologici în patogenia HDPE	111
4.2. Importanța proteinelor neurospecifice în patogenia heredodegenerescentelor progresive ale encefalului	126
Capitolul 5 PARTICULARITĂȚILE NEUROFIZIOLOGICE ALE HEREDODEGENERAȚIILOR PROGRESIVE ALE ENCEFALULUI.....	145
5.1. Studiarea potențialelor evocate acustice de latență mică la bolnavii cu HDPE	145