

Βιολογία και νευροπαθολογία της γήρανσης

1

A. Μαΐλλης

*Γήρας μὲν ἐστὶν ἡ τελευταία ἡλικία, γήρασις
δὲ ἡ ἐπ' αὐτὴν πόρευσις*
(Αμμώνιος, ο λεξικογράφος 390 μ.Χ.)

1. Εισαγωγή

Τον αιώνα που πέρασε, σε πολλές χώρες του κόσμου παρατηρήθηκε σημαντική επιμήκυνση του μέσου όρου ζωής των ανθρώπων. Ο πληθυσμός γηράσκει. Στην Ελλάδα και την Ιταλία παρατηρήθηκε η μεγαλύτερη αύξηση των ατόμων που ζουν πέρα από τα 60 έτη, σε ποσοστό που ξεπερνά το 22%, έναντι 16,5% των ΗΠΑ. Προοπτικές δημογραφικές εκτιμήσεις μεταξύ του 1996 και 2025 δείχνουν ότι τα άτομα που θα ξεπερνούν την ηλικία των 60 ετών θα αυξηθούν από το 17% στο 82% στις Ευρωπαϊκές χώρες και μέχρι του ποσοστού 200% σε ορισμένες αναπτυσσόμενες χώρες. Μέχρι το 2020, αναμένεται ότι ο πληθυσμός της γης θα περιλαμβάνει 1 δισεκατομμύριο άτομα που θα έχουν υπερβεί τα 60 χρόνια, προερχόμενα κυρίως από τις υπό ανάπτυξη ευρισκόμενες χώρες.^{1,2} Εξίσου σημαντική είναι και η αύξηση του πληθυσμού

1. Εισαγωγή
2. Θεωρητικές και πειραματικές προσεγγίσεις
3. Γήρανση του εγκεφάλου
4. Συμπεράσματα

που ξεπερνά τα 85 ή και περισσότερα χρόνια ζωής. Όμως, όσο ο πληθυσμός γηράσκει, τόσο περισσότερο προστίθενται ποικίλες σωματικές και νοητικές δυσλειτουργίες, καθώς και άλλες επιβαρύνσεις της υγείας, μεταξύ των οποίων και ειδικές νοητικές και ψυχικές διαταραχές, σε ποσοστό άνω του 20%, που δεν ανήκουν στη «φυσιολογική» πορεία της γήρανσης.³ Αρκετά άτομα διατηρούν μέχρι τέλους ακέραιες πολύ σημαντικές ικανότητες, οι οποίες προηγούμενα τα χαρακτήριζαν. Στην Ιλιάδα εκθειάζεται η σύνεση και η σοφία του γέροντα βασιλιά της Πύλου, Νέστωρα, ο λόγος του οποίου εθεωρείτο «γλυκύτερος μέλιτος».⁴ Οι μεγάλοι μας σοφοί, Δημόκριτος και Ιπποκράτης, συνέχιζαν να διανοούνται μέχρι τα τέλη της ζωής τους, που πλησίαζε τα 100 χρόνια. Ο Σοφοκλής έγραψε την τραγωδία «Οιδίπους επί Κολωνών» σε ηλικία 92 ετών, όπου κάνει αναφορά στις ικανότητες των γηραιών με τη ρήση «...καὶ γάρ εἰ γέρων ἐγώ, τὸ τῆσδε χειρὸς, οὐ γεγήρακεν σθένος».⁴

Ο Βασιλιάς της Σπάρτης Αγησίλαος, σε ηλικία 80 ετών, παρά τη φυσική του αναπηρία (χωλότητα) και τα πολλά τραύματα που είχε μέχρι τότε δεχθεί, ηγήθηκε νέας εκστρατείας στην Αίγυπτο και πέθανε στα 84 του χρόνια, από φυσικά αίτια, στις ακτές της Κυρήνης, κατά την επιστροφή προς την πατρίδα του, έχοντας εκπληρώσει με επιτυχία την αποστολή που η τελευταία του είχε αναθέσει.⁵

Στο κλασικό αναπτυξιακό μοντέλο του Erik Erikson (1950) η γήρανση θεωρείται ως το τελικό στάδιο της αναπτυξιακής πορείας του ανθρώπου, κατά το οποίο αντιπαλεύουν η ανεξαρτησία του Εγώ με την Απελπισία.⁶ Περισσότερο αισιόδοξες νεότερες απόψεις προσφέρουν ένα άλλο, διαφορετικό πρότυπο επιτυχούς πορείας προς τη γήρανση που στηρίζεται πάνω σε τρεις πυλώνες: Στην απουσία νόσου και αναπηρίας, στη διατήρηση υψηλών νοητικών ικανοτήτων και φυσικών λειτουργιών και στη συμμετοχή στα δρώμενα της ζωής.⁷ Κατ' αυτό, η διατήρηση των νοητικών ικανοτήτων και, της δυνατότητας προσαρμοστικών αλλαγών και παραγωγικής συμμετοχής στη ζωή συνιστούν σημαντικούς

παράγοντες της «φυσιολογικής» γήρανσης. Παρότι παραμένει δύσκολος ο χρονικός καθορισμός της μετάπτωσης από την ώριμη ηλικία στη γήρανση, καθώς και των υποκείμενων μηχανισμών αιτιοπαθογένειας, το μόνο βέβαιο είναι ότι η τελευταία αποτελεί πάντα τη συνέχεια των προηγούμενων αναπτυξιακών σταδίων και πάντα καταλήγει στον θάνατο.

Η φυσιολογική πορεία στη γήρανση, συχνά συνεπάγεται μια βαθμιαία έκπτωση ορισμένων λειτουργιών, όπως της όρασης, της ακοής, της όσφρησης, της αναπνευστικής και ανοσιακής λειτουργίας, καθώς και ορισμένες μεταβολές στις νοητικές λειτουργίες του ατόμου, που όμως πολύ λίγες από αυτές μπορούν αθροιστικά να χαρακτηριστούν ως αρνητικά στερεότυπα.⁷⁻¹⁰ Η γνώση υπάγεται στη νοημοσύνη, τη λογική και τον λόγο, τη μάθηση και μνήμη. Με το πέρασμα του χρόνου, οι γνωστικές λειτουργίες υφίστανται κάποιες απώλειες. Επιπλέον, πέραν των ατομικών διαφορών, που ευρέως ποικίλλουν ως προς τους ψυχοκοινωνικούς παράγοντες, αλλά και τον τρόπο ζωής του καθενός, ολοένα και περισσότερα δεδομένα μελετών στον άνθρωπο και τα ζώα δείχνουν ότι ο τρόπος ζωής μπορεί να επηρεάσει γενετικούς συντελεστές επικινδυνότητας κατά το γήρας.^{11,12} Γνωρίζουμε ότι η μνήμη εργασίας εκπίπτει στη μεγάλη ηλικία, περισσότερο στη δυνατότητα ανάκλησης παρά στην αναγνώριση, καθώς και ότι θίγονται ορισμένες λειτουργίες που αφορούν στην επεξεργασία νέου πληροφοριακού υλικού, την επιλεκτική προσοχή και την επίλυση προβλημάτων.¹³ Αυτές οι μεταβολές στις γνωστικές λειτουργίες συνεπάγονται βραδύτερους ρυθμούς μάθησης νέου υλικού και μεγαλύτερη ανάγκη επανάληψης.¹⁴ Το λεξιλόγιο εξακολουθεί να εμπλουτίζεται μέχρι τα 75, μετά τα οποία βαθμιαία πτωχαίνει.⁹ Οι διαταραχές στη μνήμη αποτελούν το συχνότερο παράπονο στο οποίο αναφέρονται πολύ περισσότεροι από τους μισούς ηλικιωμένους αν και η επίδοσή τους στις δοκιμασίες της μνήμης μπορεί να υπερέχει των ηλικιωμένων που δεν εκφράζουν παράπονα για τη μνήμη τους.¹⁴

Κατ' ακολουθία των ανωτέρω, τα όρια μεταξύ φυσιολογίας και παθοφυσιολογίας στις διεργασίες της γήρανσης δεν διέπονται αποκλειστικά από νομοτελειακούς γενετικούς ή βιολογικούς κανόνες, αλλά και από άλλους περιβαλλοντικούς και πολιτισμικούς συντελεστές. Καθότι η γενικότερη κατά καιρούς εντύπωση και αποδοχή εΐθισται να θεωρεί φυσιολογικό ό,τι ανταποκρίνεται στον μέσο όρο ή, διαφορετικά, σε ό,τι αντιστοιχεί στο πλέον κατά καιρούς σύνηθες σε κάθε ηλικιακή ομάδα και πολιτισμική περίοδο, είναι ορθότερο να θεωρήσουμε ένα άτομο ηλικιωμένο όταν βαθμιαία έχει περάσει από τις εξελικτικές περιόδους της παιδικής, εφηβικής και νεαρής ενήλικης ηλικίας, κάτω από γενετικά προκαθορισμένες βιολογικές διαδικασίες καθώς και από ποικίλες τυχαίες περιβαλλοντικές αλληλεπιδράσεις και που συνεχίζοντας προοδευτικά την πορεία μέσω των σταδίων της μέσης και όψιμης ενήλικης ζωής εισέρχεται βαθμιαία στην περίοδο του γήρατος. Έκτοτε ακολουθεί εκπτώτικη πορεία, εκφυλιστικού τύπου, στο τέλος της οποίας έχει απολέσει τις ικανότητες κυτταρικής διαίρεσης και ανάπλασης, αντιμετωπίζοντας δίχως εσωτερικές εφεδρείες το τίμημα της φθοράς που η διαδρομή του επιφόρτισε. Έτσι, μπορεί να θεωρείται σήμερα ως φυσικό επακόλουθο η επέλευση του θανάτου μετά τα 85 ή και ακόμη και μετά τα 90. Αν όμως ολοένα περισσότερα άτομα μπορέσουν να ξεπεράσουν τις παραπάνω ηλικίες, είναι φυσικό να τροποποιηθούν ανάλογα και οι αντίστοιχες εκτιμήσεις.

Με την πάροδο της ηλικίας, το σύνηθες είναι ότι παρατηρείται μια ποικιλία μεταβολών στη συμπεριφορά του ατόμου, οι οποίες συνεπάγονται μικρές ή μεγαλύτερες τροποποιήσεις και επιβαρύνσεις στην ποιότητα ζωής, όπως στην κινητικότητα και την ταχύτητα των αντιδράσεων. Αδρά παραδείγματα των μεταβολών της γήρανσης είναι η πρεσβυωπία, η βαρηκοΐα, η πολίωση και αραίωση των μαλλιών, το ξηρό δέρμα και οι ρυτίδες στο πρόσωπο. Το σώμα αδυνατίζει, οι μύες ατροφούν, το ύψος ελαττώνεται, η στάση του κορμού κυρτώνεται, το βάδισμα γίνεται βραδύτερο, το μήκος του διασκε-

λισμού βραχύνεται ενώ το πλάτος διευρύνεται, η στήριξη υπολείπεται, τα στατικά αντανakλαστικά επιβραδύνονται, η ισορροπία καθίσταται δύσκολη και επισφαλής «*τα γηρατεΐα πήραν τα μπρος, εσκουντούφλησε ο χορός*».^{2,4,15,16}

Πέραν όμως των συνεπειών της φυσικής φθοράς στη σταθερότητα βάδισης και ισορροπίας, σημαντικό ρόλο παΐζουν τα χορηγούμενα φάρμακα που συνηθίζεται να παίρνουν οι ηλικιωμένοι, πολλά των οποίων επηρεάζουν την ισορροπία και στήριξη.¹⁷

Στα βαθιά γεράματα, ο λόγος γίνεται πτωχότερος, η ομιλία καθίσταται ολοένα και πιο δυσπροσωδική, τρομώδης και φθίνουσα σε ένταση, ο τόνος της φωνής αποχρωματίζεται υπολειπόμενος των φυσιολογικών διακυμάνσεων, γίνεται βραχνός, μονότονος και κακόηχος. Η όσφρηση και η γεύση έχουν συνήθως προηγηθεί σε απώλειες, με τελευταίες απομένουσες του γλυκού και ίσως του ζωικού λίπους. Τα περισσότερα όργανα και συστήματα βαθμιαία υπολειτουργούν και ο μεταβολισμός αποδιοργανώνεται, με τελικό αποτέλεσμα την αδυναμία διατήρησης της ομοιόστασης και της ζωής, «*Τρία του ανθρώπου τα κακά, αρρώστια, φτώχεια, γηρατεΐα*».⁴

Συνήθη προβλήματα αποτελούν η συνειδητοποίηση του αναπόφευκτου της καταληκτικής πορείας, η ανημποριά, η μοναξιά, η αυξημένη συννοσηρότητα, ο σωματικός πόνος, η κατάθλιψη, η αϋπνία, η έκπτωση της μνήμης και η αστάθεια. Ποικίλοι άλλοι εμβόλιμοι παράγοντες, όπως το πένθος, η πολυφαρμακία, ο αλκοολισμός, χειρουργικές επεμβάσεις, προστιθέμενες αναπηρίες, επιταχύνουν την καθοδική διολίσθηση. Το σημαντικότερο όμως είναι ότι η γήρανση συνεπάγεται προοδευτική έκπτωση στις λειτουργίες πολλών οργάνων και μείωση της ικανότητας προσαρμογής στο stress. Τα γηραϊά άτομα είναι περισσότερο ευάλwτα έναντι των ηλικιακά νεοτέρων σε φυσικές και ψυχοπνευστικές καταπονήσεις, καθώς και σε κοινωνικές και οικονομικές δυσμενείς καταστάσεις.

Η αρχιτεκτονική του ύπνου διαταράσσεται. Οι ηλικιωμένοι κοιμούνται λιγότερο και ξυπνούν συχνότερα μετά την έλευση του ύπνου. Η διάρκεια των σταδίων 3 και 4 και του ύπνου των ταχέων οφθαλμικών κινήσεων (REM) ελαττώνεται, ενώ αυξάνεται το στάδιο 1 των βραδέων κυμάτων. Η αύπνια και γενικότερα οι διαταραχές του ύπνου εμπλέκονται στις εκδηλώσεις της κατάθλιψης των ηλικιωμένων, καθώς και σε οργανικά άλλα αίτια όπως η στηθάγχη, η καρδιακή ανεπάρκεια, ο περιορισμός των καθημερινών δραστηριοτήτων και η χρόνια χρήση βενζοδιαζεπινών.^{18,19} Η επίπτωση της χρόνιας αύπνιας εκτιμάται στο 5–10% των ηλικιωμένων και η παρουσία της προδικάζει πτωχή θεραπευτική ανταπόκριση στη φαρμακευτική αντιμετώπιση της κατάθλιψης καθώς και αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονιών.^{20,21}

Γενικά, η συνύπαρξη ψυχικών διαταραχών και οργανικών παθήσεων (συννοσηρότητα) είναι συνήθης. Η κατάθλιψη, για παράδειγμα, αυξάνει τη θνησιμότητα από καρδιολογικά νοσήματα και τον καρκίνο, ενώ το stress αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και καταστέλλει την κυτταρική ανοσία.^{22–34} Ακόμα περισσότερο, η συννοσηρότητα με την πολυφαρμακία οδηγούν σε βλαπτικές αλληλεπιδράσεις επί των ενζυμικών μηχανισμών μεταβολισμού των φαρμάκων, όπως π.χ. συμβαίνει με τους αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης που ανταγωνίζονται με τους β-αποκλειστές, τα αντιαρρυθμικά τύπου 1C και τις βενζοδιαζεπίνες, καθότι χρησιμοποιούν την ίδια μεταβολική οδό.²⁷

Ειδικότερα, η αυξημένη επίπτωση νευρολογικών νοσημάτων, όπως τα αγγειακά εγκεφαλικά συμβάματα, οι πρωτοπαθείς όγκοι του εγκεφάλου, τα εκφυλιστικού τύπου νοσήματα του εγκεφάλου και οι άνοιες, επιφέρουν τα μεγαλύτερα πλήγματα.^{2,16,17}

Οι ψυχικές διαταραχές στα γηραία άτομα αποκαλύπτονται συχνά με αφορμή άλλα σωματικά νοσήματα. Η επίπτωση της κλινικά έκδηλης κατάθλιψης ξεπερνά το 25% ανάμεσα σε άτομα που πάσχουν από χρόνια νοσήματα και

ειδικότερα από ισχαιμική καρδιοπάθεια, εγκεφαλικά επεισόδια, καρκίνο, αρθρίτιδες, χρόνιες πνευμονοπάθειες, νόσο Alzheimer και νόσο του Parkinson. Η συσχέτιση μεταξύ σωματικών παθήσεων και ψυχικών διαταραχών φαίνεται ότι είναι αλληλένδετη, αλλά δεν γνωρίζουμε πολλά για τους μηχανισμούς αυτής της αλληλοσυσχέτισης. Πιστεύεται ότι βιολογικοί και ψυχολογικοί παράγοντες παίζουν ρόλο. Γνωρίζουμε όμως ότι η φυσική πορεία της κατάθλιψης στη γερωντική ηλικία επηρεάζεται σημαντικά από τη συνύπαρξη περισσότερων της μίας νόσων.^{35–40}

Η πλειονότητα των ηλικιωμένων ασθενών δεν ανταποκρίνεται στα κριτήρια της μείζονος κατάθλιψης, γι' αυτό και προτάθηκε ο όρος της ελάσσονος κατάθλιψης, που όμως δεν έχει γίνει ακόμα αποδεκτός στην ταξινόμηση του DSM-IV. Ωστόσο, αυτή όμως η μορφή της κατάθλιψης απαντάται ιδιαίτερα συχνά, σε ποσοστό 8–20%, ανάμεσα στους ηλικιωμένους της κοινότητας. Και οι δύο μορφές κατάθλιψης συνεπάγονται σημαντική αναπηρία στη φυσική λειτουργία και τον κοινωνικό ρόλο των πασχόντων, ενώ παράλληλα ευθύνονται για υψηλό κόστος φροντίδας του συστήματος υγείας και πτωχή ποιότητα ζωής, καθότι η φυσική πορεία της κατάθλιψης στις μεγάλες ηλικίες χαρακτηρίζεται από τάση χρονιότητας, με επαναλαμβανόμενα επεισόδια κατάθλιψης που συνήθως έχουν μακρότερη διάρκεια ακολουθούμενα από βραχύβιες υφέσεις και συχνότερες υποτροπές.^{41–48}

Απεικονιστικές μελέτες με αξονική και μαγνητική τομογραφία σε εγκεφάλους ασθενών που παρουσίασαν κατάθλιψη σε μεγάλη ηλικία ενοχοποιούν δομικές μεταβολές οι οποίες σχετίζονται με αγγειακούς παράγοντες επικινδυνότητας, όπως την αύξηση του μεγέθους της τρίτης κοιλίας, τη φλοιώδη ατροφία, την ύπαρξη αυξημένου αριθμού υπέρπυκνων μικροαλλοιώσεων στη λευκή ουσία που ουσιαστικά αφορούν σε μικρές γλοιωτικές εστίες, τη μείωση του μεγέθους του κερκοφόρου πυρήνα καθώς και αγγειακές βλάβες του τελευταίου. Οι παρατηρήσεις αυτές καλλιέργησαν την αγγεια-

κή υπόθεση της όψιμης εμφάνισης κατάθλιψης, στη βάση του ότι αρκετές παθολογικές καταστάσεις, όπως η στεφανιαία νόσος, ο διαβήτης και η υπέρταση, αποτελούν γενεσιουργά αίτια εγκεφαλικής παθολογίας που προάγει την εμφάνιση κατάθλιψης.^{42,49}

Τουλάχιστον 10–20% των ηλικιωμένων που μένουν χήροι και χήρες αναπτύσσουν κλινικά σοβαρή κατάθλιψη μέσα στον πρώτο χρόνο του πένθους. Αν παραμείνουν δίχως βοήθεια και θεραπεία, οι καταθλιψείς αυτές έχουν την τάση να περιπίπτουν σε χρονιότητα, με συνακόλουθες σοβαρές επιπτώσεις στο σύνολο της υγείας του ατόμου. Τα συμπτώματα της προκαλούμενης από πένθος κατάθλιψης συχνά παρουσιάζουν χαρακτηριστικές μετατραυματικού τύπου διαταραχής, που παρότι ενδεχομένως μπορεί και να συνυπάρχει, επικαλύπτει τα συμπτώματα μιας εξαιρετικά αναπηρικής ψυχοπαθολογίας, η οποία οδηγεί σε λειτουργική υποβάθμιση, σε σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία και σε επιμένοντα αυτοκτονικό ιδεασμό, ενώ θα μπορούσε να ανταποκριθεί στη φαρμακοθεραπεία.^{50–52}

Ανησυχία, ανασφάλεια και ένταση είναι συνήθεις εκδηλώσεις σε ηλικιωμένους, όπως και συμπτώματα άγχους, τα οποία παρότι δεν πληρούν τα κριτήρια ένταξης ειδικών αγχωδών συνδρόμων εμφανίζονται σε ποσοστό 17% των ανδρών και 21% των γυναικών.^{53,54}

Το γενικότερο όμως πρόβλημα είναι ότι η αναγνώριση των ψυχικών διαταραχών στους ηλικιωμένους περιπλέκεται από την παρουσία συννοσηρότητας, φαρμακευτικών ανεπιθύμητων ενεργειών ή εξαρτήσεων, αλκοολισμού και άλλων επιβαρυντικών ιατρικών καταστάσεων, καθότι η συμπτωματολογία των σωματικών νοσημάτων μιμείται ή επικαλύπτει την ψυχοπαθολογική σημειολογία, όπως και αντίστροφα.

Επιπλέον πρόβλημα είναι ότι τα ηλικιωμένα άτομα συνηθίζουν να παραπονοούνται κυρίως για σωματικά ενοχλήματα, γεγονός που συντελεί σε υποεκτιμήσεις αναγνώρισης υποκείμενης ψυχοπαθολογίας, φαρμακευτικών εξαρτή-

σεων ή κατάχρησης ουσιών.^{55–58} Τα υπάρχοντα δεδομένα δείχνουν ότι στο επίπεδο της πρωτοβάθμιας υγείας μόνο των 55% των ιατρών είναι σε θέση να διαπιστώσουν με ασφάλεια την ύπαρξη ψυχικής διαταραχής και μόνο το 35% είχε εμπιστοσύνη στον εαυτό του για τη χορήγηση αντικαταθλιπτικών. Εκτιμήσεις δείχνουν ότι ένας σημαντικός αριθμός ηλικιωμένων καταθλιπτικών παραμένει είτε αδιάγνωστος είτε αθεράπευτος στην πρωτοβάθμια υγεία.^{59–61}

Παρόλ' αυτά, όπως παραπάνω τέθηκε, πολλά ηλικιωμένα άτομα συνεχίζουν ομαλά την πορεία του γήρατος διατηρώντας σημαντικές ικανότητες και συνεχίζοντας τα προηγούμενα ενδιαφέροντα και τις δραστηριότητές τους, πλούσια σε εμπειρίες, γνώση, σύνεση και σοφία. Αρκετά όμως άλλα αναπτύσσουν πολύ βαρύτερες καταστάσεις, όπως είναι τα διάφορα ανώικα σύνδρομα, τα οποία προκαλούν τη μεγαλύτερη αναπηρία και θίγουν περισσότερο απ' όλα την ανεξαρτησία και αξιοπρέπεια του ατόμου.

Η κατανόηση των μηχανισμών του βιολογικού υποστρώματος έχει ιδιαίτερη σημασία για τη βελτίωση των προληπτικών παρεμβάσεων για τη μείωση της αναπηρίας, τον περιορισμό ή/και τη χρονική μετάθεση της ανάγκης ιδρυματοποίησης των ηλικιωμένων και την καλύτερη αντιμετώπιση αυτών.

2. Θεωρητικές και πειραματικές προσεγγίσεις

Για τους βιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην πορεία προς και κατά τη γήρανση των οργανισμών υπάρχουν περισσότερες θεωρίες παρά δεδομένα.

Η παλαιότερη θεωρητική προσέγγιση περί του κύκλου της ζωής ανήκει στον Αριστοτέλη, ο οποίος περιγράφει την πορεία της ζωής σαν έναν κύκλο με χρονο-νομοτελειακά καθορισμένη την ανατολή, το μεσουράνημα και τη δύση, που εξακολουθεί να παραμένει τελεολογικά ενδιαφέρουσα και ελκυστική υπό το πρίσμα των σύγχρονων επιστημονικών θεωρήσεων.⁴

Οι περισσότερες σύγχρονες θεωρίες στηρίζονται στη γενωμική αστάθεια ή σε καταστροφικές βλάβες που προέρχονται από αντιγραφικά σφάλματα του DNA προς το RNA και συνεπώς αθροίζόμενες μεταβολές πληροφορικών μακρομορίων, οι οποίες καταλήγουν σε λειτουργικές κυτταρικές τροποποιήσεις, ασυμβίβαστες με τη βιωσιμότητα ή, διαφορετικά, επιταχύνουσες τους μηχανισμούς γήρανσης.

Σύμφωνα με την άποψη του Zhores Medvedev, τυχαίες μεταλλάξεις και χρωματοσωμικές ανωμαλίες αθροίζονται με την πάροδο της ηλικίας, με αποτέλεσμα λανθασμένες επαναλήψεις του DNA που οδηγούν σε καταστροφή του κυττάρου. Άλλη παραλλαγή στο ίδιο θέμα ενοχοποιεί τυχαία μεταφραστικά σφάλματα, τα οποία επισυμβαίνουν κατά το διπλασιασμό του DNA ως αποτέλεσμα χρήσης και φθοράς, επιδράσεων ακτινοβολίας κ.ά. Όταν αθροιστεί ικανός αριθμός λαθών, οι παραγόμενες ανώμαλες αντιγραφές του RNA σχηματίζουν παραλλαγμένες πρωτεΐνες, που συνεπώς λαθεμένες λειτουργίες.

Σχετικά διαφορετική ερμηνευτική εκδοχή ενοχοποιεί τη γενωμική αστάθεια, που μπορεί να προκληθεί κατά τις κυτταρικές διαιρέσεις με χρωματοσωμικές αποσπάσεις του DNA και δημιουργία κυκλικών αντιγράφων του ριβοσωμικού DNA (rDNA). Το εξωχρωμοσωμικό rDNA έχει τη δυνατότητα να αναπαράγεται σε πολλαπλά αντίγραφα στο μητρικό κύτταρο μέχρι του σημείου προσέγγισης ενός κρίσιμου αριθμού 100 αναπαραγωγών, οπότε μπορεί να προκαλέσει κατακερματισμό του πυρηνίσκου στις θέσεις όπου γίνεται η μεταγραφή του rDNA και η συγκρότηση των ριβοσωμάτων, με συνέπεια τη βράχυνση της ζωής του κυττάρου.

Παρότι αυτή η άποψη στηρίζεται σε παρατηρήσεις ανεύρεσης τροποποιημένων πρωτεϊνικών δομών κατά το γήρας, οι οποίες σχετίζονται με γενετικές μεταβολές εντολών, στερείται επιχειρημάτων στήριξης επί των περισσότερων αλλαγών που παρατηρούνται κατά τη γήρανση.

Μια άλλη άποψη, που υποστηρίχθηκε από τους Bernard Strehler et al του (1977), θεωρεί ότι η γήρανση αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα της μακράς αναπτυξιακής ακολουθίας. Όπως δηλαδή ορισμένα γονίδια ελέγχουν την εμβρυϊκή ανάπτυξη, κατά τον ίδιο τρόπο άλλα ελέγχουν τον προγραμματισμό της γήρανσης.⁶²⁻⁶⁹

Σύμφωνα με τις πειραματικές παρατηρήσεις του Leonard Hayflick (*Θεωρία του Leonard Hayflick ή αλλιώς του κυτταρικού βιολογικού ωρολογίου*), σε καλλιέργειες ινοβλαστών ανθρώπινης προέλευσης τα κύτταρα διπλασιάζονται για ένα διάστημα 7-9 μηνών, αλλά μετά την 35η επανάληψη ο ρυθμός αναδιπλασιασμού μειώνεται μέχρι την 50ή διαίρεση, πέραν της οποίας τα κύτταρα αδυνατούν να διαιρεθούν και πεθαίνουν. Επιπλέον, εάν ο πυρήνας ενός ηλικιακά νέου ινοβλάστη αντικαταστήσει τον αντίστοιχο ενός παλαιού (κάτι που μπορεί να επιτευχθεί στο εργαστήριο με τη βοήθεια cytochalasin-B και φυγοκέντρου), το νεοσχηματιζόμενο εμβρυϊκό κύτταρο διαιρείται σύμφωνα με την ηλικία του νέου πυρήνα και όχι του κυτταροπλάσματος, παρατήρηση που δείχνει ότι οι εντολές του βιολογικού ωρολογίου εδράζονται στον πυρήνα του κυττάρου, ο οποίος ακολουθεί τις οντογονικά εξελιγμένες προδιαγραφές των γενετικών επιταγών του είδους στο οποίο ανήκει.

Από τα ανωτέρω προκύπτει ότι κάθε κύτταρο έχει περιορισμένο όριο διαιρέσεων, που στην προκειμένη περίπτωση των ινοβλαστών του ανθρώπου δεν ξεπερνούν τις 50. Οι διαφορές που παρατηρήθηκαν σε παρόμοιες καλλιέργειες ινοβλαστών σε άλλα είδη φαίνεται να έχουν αναλογική συσχέτιση με τη διάρκεια ζωής του είδους. Ενδεικτικά, οι ινοβλάστες από έμβρυα ποντικών, η διάρκεια ζωής των οποίων είναι περίπου τρία χρόνια, έχουν τη δυνατότητα να διαιρεθούν 15 φορές, ενώ τα κύτταρα από χελώνες από τα νησιά Galapagos, που ζουν 175 χρόνια, έχουν δυνατότητα 90 διαιρέσεων.^{64,65,67}

Η αδυναμία ένταξης πολλών εξαιρέσεων στέγησε σημαντικά ορθολογιστικά ερείσματα και αυτής της θεώρησης.

Σχετικά νεότερες προσεγγίσεις, στηριζόμενες σε τεκμηριωμένες παρατηρήσεις που έδειχναν ότι οι οξειδωτικού τύπου βλάβες αυξάνονται κατά την τρίτη ηλικία, διατύπωσαν την εκδοχή της βλαπτικής επίδρασης παραγώγων που προκύπτουν από τις οξειδωτικές διεργασίες του οργανισμού. Σύμφωνα με αυτές, οι ελεύθερες ρίζες, που παράγονται κατά τις οξειδωτικές φωσφορυλιώσεις, οι οποίες είναι ενεργειακά απαραίτητες, αντιδρούν με ορισμένα αμινοξέα ειδικών πρωτεϊνικών μακρομορίων, σχηματίζοντας οξειδωτικά παράγωγα που στερούνται της λειτουργικής εξειδίκευσης των πρωτεϊνών προέλευσης. Παράλληλα, αυξάνεται και η συχνότητα σχηματισμού ειδικών οξειδωτικών παραγώγων των πυρηνοπρωτεϊνών του DNA, τα οποία αθροιστικά συμμετέχουν βλαπτικά στις φυσιολογικές ομοιοστατικές λειτουργίες του οργανισμού. Παρόμοια αποτελέσματα επιφέρει και η προσκόλληση της γλυκόζης σε πρωτεΐνες και πυρηνικά οξέα, με τον ίδιο βιοχημικό τρόπο που συμβαίνει στη γλυκοζυλίωση της αιμοσφαιρίνης. Όμως, παρά την αύξηση των γλυκοζυλιωμένων πρωτεϊνών κατά το γήρας, τα υπάρχοντα δεδομένα δεν είναι τόσο ισχυρά ώστε να στηρίξουν ευθέως τον ρόλο της γλυκοζυλίωσης στο γήρας. Αυτό που όμως, δεν μπορούμε να αγνοήσουμε είναι ότι ο περιορισμός στη δίαιτα αυξάνει τη μακροβιότητα, ενώ ταυτόχρονα διατηρεί χαμηλά τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα, όπως και το ρυθμό των γλυκοζυλιώσεων.

Μια παραπλήσια θεωρητική προσέγγιση στηρίζεται στην παρατήρηση ότι τα μικρότερα θηλαστικά –έχοντας υψηλότερους ρυθμούς μεταβολισμού– γηράσκουν και πεθαίνουν νωρίτερα από τα μεγαλύτερα, μέσω μηχανισμών αυξημένης παραγωγής ελευθέρων ριζών και άθροισης άλλων βλαπτικών μεταβολικών υποπαραγώγων.

Άλλες θεωρήσεις υποστηρίζουν την ύπαρξη αυξημένης ευαλωτότητας ενός ειδικού φυ-

σιολογικού συστήματος, όπως του νευροενδοκρινικού ή του ανοσοποιητικού, οι διαταραχές των οποίων συμπαρασύρουν σε δυσλειτουργία το σύνολο του οργανισμού, από τη ρύθμιση του μεταβολισμού μέχρι την απώλεια της αναπαραγωγικής ικανότητας και διατήρησης της ομοιόστασης του οργανισμού.^{2,8,69}

Όσα πράγματι γνωρίζουμε για το γήρας είναι ότι αυτό, ως φαινόμενο, είναι καθολικό αλλά όχι απόλυτο οι εκδηλώσεις του μπορεί να διαφέρουν ως προς τα είδη, τους ιστούς, τα όργανα και τις λειτουργίες ακόμη και μεταξύ ατόμων που ανήκουν στο ίδιο είδος.

3. Γήρανση του εγκεφάλου

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος, όπως και ο νευρικός ιστός, αποτελούν ένα από τα σταθερότερα συστήματα του οργανισμού, το οποίο διατηρεί την ανατομολειτουργική του ακεραιότητα μέχρι τα βαθιά γεράματα. Όμως, σε αρκετές περιπτώσεις ο εγκέφαλος των ηλικιωμένων καθίσταται προοδευτικά πιο ευάλωτος σε ποικίλες παθολογικές καταστάσεις, ως αποτέλεσμα είτε αθροιστικών περιβαλλοντικών επιπτώσεων, όπως τραυματικών κακώσεων ή τοξικών, είτε συστηματικών παθήσεων, μεταβολικών, αγγειακών, τροφικών, φαρμακολογικών, ακόμα και ορισμένων που εξακολουθούν να θεωρούνται ως λειτουργικές, όπως η σχιζοφρένεια και η κατάθλιψη, σε μια πληθώρα μορφολειτουργικών τροποποιήσεων, με κλινικές εκδηλώσεις στη συμπεριφορά. Επιπλέον, οι ηλικιωμένοι προσβάλλονται πολύ περισσότερο από ποικίλες καταστάσεις και νόσους που θίγουν τον εγκέφαλο, όπως τα αγγειακά συμβάματα και τις αγγειοπάθειες, οι πρωτοπαθείς όγκοι του εγκεφάλου, η νόσος του Parkinson, η πλάγια μυατροφική σκλήρυνση και οι άνοιες.

Αρκετές από τις αλλαγές του εγκεφάλου που σχετίζονται με τη γήρανση παρατηρούνται σε μεγάλη ηλικία. Το βάρος του εγκεφάλου ελαττώνεται λόγω απώλειας ύδατος και κυττάρων. Η παραγωγή ενζύμων που συμμετέχουν στη σύνθεση σημαντικών νευροδιαβιβαστών,

όπως της ντοπαμίνης, της νοραδρεναλίνης, της σεροτονίνης και της ακετυλχολίνης, εκπίπτει, με αποτέλεσμα σοβαρές επιπτώσεις στη συναπτική λειτουργία των νευρώνων, οι οποίες προκαλούν πληροφοριακή αποστέρωση και κυτταρική απόπτωση. Απεικονιστικές μελέτες ηλικιωμένων με μαγνητικό συντονισμό (MRI) έδειξαν διάταση του περιαγγειακού χώρου σε άτομα με ιστορικό υπέρτασης, διαβήτη και νόσου Parkinson. Όσο μεγαλύτερη η διάταση του περιαγγειακού χώρου, τόσο χειρότερη ήταν και η νοητική κατάσταση.⁶⁶

Η μικροσκοπική εξέταση εγκεφάλων ηλικιωμένων ατόμων δείχνει αραιώση των νευρωνικών πληθυσμών που διαφέρει από περιοχή σε περιοχή, παρουσία κυττάρων με λιποφουσκίνη και σωματία Lafora, σχετικό αποχρωματισμό της μέλαινας ουσίας και του υπομέλανος τόπου, μείωση των δενδριτικών διακλαδώσεων, αύξηση του περιαγγειακού χώρου, καθώς και παρουσία γεροντικών πλακών και νευροϊνιδικών συμπλεγμάτων, δύο ανωμαλιών που παρατηρούνται ευρέως στη νόσο Alzheimer, την πιο κοινή αιτία άνοιας στους ηλικιωμένους.^{2,15,64,65}

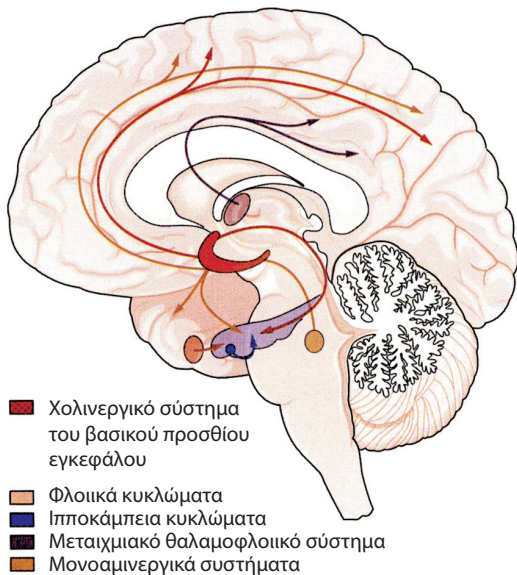
Πιστεύεται ότι οι παραπάνω σχετιζόμενες με την ηλικία τροποποιήσεις είναι υπεύθυνες για κάποιες από τις κλινικές εκδηλώσεις της γήρανσης, όπως είναι οι διαταραχές της μνήμης, της κινητικής δραστηριότητας, της μειωμένης διάθεσης κ.ά., συνεπεία της βαθμιαία αθροισμένης απώλειας νευρώνων και των συναπτικών λειτουργιών ή, αλλιώς, της επικράτησης των μηχανισμών φθοράς έναντι αυτών της ανάπλασης.

Η δεύτερη σε συχνότητα αιτία άνοιας στους ηλικιωμένους είναι η αγγειακή νόσος του εγκεφάλου. Μεταξύ των λοιπών ανοϊκών συνδρόμων περιλαμβάνονται η άνοια με σωματία Lewy, η μετωποκροταφική άνοια με παρκινσονισμό, ο υδροκέφαλος χαμηλής πίεσης, η νόσος Parkinson, ο αλκοολισμός, οι φαρμακευτικές δηλητηριάσεις, ποικίλες τοξικώσεις και λοιμώξεις όπως το AIDS ή η σύφιλη, όγκοι του εγκεφάλου, σοβαρές κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, ανεπάρκειες βιταμινών (π.χ. B₁₂), ενδοκρινολογικές και μια ποικιλία άλλων μεταβολικών διαταραχών.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον μεταξύ των ανωτέρω έχει η νόσος Alzheimer, γιατί προσβάλλει περίπου το 7% των ατόμων ηλικίας άνω των 65 ετών και ίσως το 40% για όσους περνούν τα 80. Η νόσος που καταρρακώνει αδυσώπητα τη μνήμη και καταλήγει σε άνοια, ενώ η θεραπευτική της αντιμετώπιση εξακολουθεί να παραμένει μέχρι σήμερα συμπτωματική.

Η νόσος χαρακτηρίζεται από μια σειρά ανωμαλιών στον εγκέφαλο, που επηρεάζουν επιλεκτικά τους νευρώνες συγκεκριμένων περιοχών του νεοφλοιού, της ενδορρινικής μοίρας του ιπποκάμπου, της αμυγδαλής, του βασικού αμυγδαλοειδούς πυρήνα του Meynert (χολινεργικός πυρήνας), του προσθίου θαλάμου, καθώς και μερικών μονοαμινεργικών πυρήνων του στελέχους, όπως του υπομέλανα τόπου και του συμπλέγματος των πυρήνων της ραφής.^{64,65,70,71}

Στις προσβεβλημένες εγκεφαλικές περιοχές, η δυσλειτουργία και οι απώλειες των νευρώνων σχετίζονται με ανωμαλίες του κυτταροσκελετού και οδηγούν σε μείωση των συναπτικών πρωτεϊνών στις εγκεφαλικές περιοχές στις οποίες προβάλλουν οι παραπάνω νευρώνες. Η κατανομή και η επέκταση αυτών των ανωμαλιών ακολουθεί χαρακτηριστικά πρότυπα, τα οποία είναι ειδικά ως προς την ανατομική περιοχή και μερικές φορές ακόμα και ως προς το είδος των νευρώνων που προσβάλλονται. Ιδιαίτερα και εκλεκτικά καταστρέφονται τα πυραμιδικά κύτταρα στις περιοχές CA1 και CA2 των ιπποκάμπων. Στον νεοφλοιό και στην ενδορρινική περιοχή, τα κύτταρα που προσβάλλονται σε μεγαλύτερο βαθμό είναι οι μεγάλοι γλουταμινεργικοί νευρώνες των πυραμιδικών στιβάδων, συμπαρασύροντας μαζί και τους διάμεσους νευρώνες. Σημαντικές κυτταρικές απώλειες παρατηρούνται στα χολινεργικά κύτταρα του βασικού πυρήνα του Meynert του αμυγδαλοειδούς πυρήνα, του έσω πυρήνα του διαφράγματος και της διαγώνιας ταινίας του Broca, δομές που κατεξοχήν παρέχουν τη χολινεργική νύρωση του εγκεφαλικού φλοιού και των ιπποκάμπων (εικόνα 1). Το γεγονός αυτό έχει ως



Εικόνα 1. Συγκεκριμένα νευρωνικά συστήματα έχουν ταυτοποιηθεί με μορφολογικές και νευροχημικές αναλύσεις ως ευάλωτα στη νόσο Alzheimer. Ας σημειωθεί ότι απεικονίζεται ένα μόνο φλοιικό σύστημα (οι ενδορρινικοί νευρώνες). Στην πραγματικότητα, η νόσος προσβάλλει πολλούς νευρώνες στο νεοφλοιό, ιδιαίτερα αυτούς στο συνειρμικό φλοιό. Η προσβολή αυτών των εγκεφαλικών περιοχών και των νευρικών συστημάτων από τη νόσο Alzheimer αντικατοπτρίζεται στα κλινικά σημεία της νόσου.

αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων της ακετυλχολίνης και των χολινεργικών δεικτών (όπως της ακετυλχολινوترασφεράσης, του ενζύμου παραγωγής της ακετυλχολίνης) στις περιοχές όπου προβάλλουν οι νευρώνες των παραπάνω πυρήνων.^{64,65,72} Μεταξύ των άλλων προσβαλλόμενων περιοχών συμπεριλαμβάνονται και νευρώνες του προσθίου πυρήνα του θαλάμου, του υπομέλανα τόπου και των πυρήνων της ραφής. Το αποτέλεσμα είναι σοβαρού βαθμού επιπτώσεις τόσο σε κλινικό όσο και σε λειτουργικό επίπεδο, όπως αναλυτικά περιγράφεται σε άλλο κεφάλαιο του βιβλίου.

4. Συμπεράσματα

Σημαντικές δραστηριότητες της ζωής διατηρούνται στους ηλικιωμένους, οι οποίοι μπορούν

να μαθαίνουν και να συνεισφέρουν στην κοινωνία, ανεξάρτητα από τις φυσιολογικές επιβαρύνσεις και τα αυξανόμενα προβλήματα υγείας. Η συνέχιση των πνευματικών, κοινωνικών και φυσικών δραστηριοτήτων καθόλη τη διάρκεια του κύκλου της ζωής είναι ό,τι καλύτερο για τη διατήρηση της ψυχικής υγείας κατά το γήρας.

Τα δυσάρεστα γεγονότα της ζωής, όπως προβλήματα φθοράς της υγείας, απώλειες συζύγων, παιδιών, φίλων, προστίθενται με την ηλικία. Όμως, ένα παρατεταμένο πένθος ή η εμφάνιση κατάθλιψης δεν συνιστούν φυσιολογικές καταστάσεις και χρήζουν θεραπείας.

Η φυσιολογική πορεία του γήρατος δεν χαρακτηρίζεται από ψυχικές και νοητικές διαταραχές. Η παρουσία ψυχικής διαταραχής, φαρμακευτικών εξαρτήσεων ή κατάχρησης ουσιών θα πρέπει να αναγνωρίζεται και να θεραπεύεται ως ανεξάρτητη νόσος.

Πολύ σύντομα πρόκειται να αντιμετωπίσουμε αναπηρικού τύπου ψυχικές διαταραχές στα άνω των 65 ετών άτομα, οι οποίες θα αποτελέσουν μείζον πρόβλημα στις παροχές υπηρεσιών υγείας. Τα δημογραφικά στοιχεία δείχνουν ότι, μεταξύ άλλων καταστάσεων, οι άνοιες, οι καταθλίψεις και λιγότερο η σχιζοφρένεια θα παρουσιάσουν ιδιαίτερα προβλήματα στην περίθαλψη αυτής της ηλικιακής ομάδας.

Οι άνοιες προκαλούν στον μεγαλύτερο βαθμό ανάγκες μακρού χρόνου εξάρτησης, με μεγάλο κόστος φροντίδας στα τελευταία χρόνια της ζωής.

Οι καταθλίψεις μειώνουν την παραγωγικότητα, υποσκάπτουν το σύνολο της υγείας και έχουν την υψηλότερη συννοσηρότητα με άλλα σωματικά νοσήματα και εξαρτήσεις.

Οι σχιζοφρένιες θα εξακολουθούν την αποδιοργανωτική τους πορεία, παρά την όποια λειτουργική τους ύφεση κατά τη μέση και ώριμη ηλικία.

Για όλα αυτά, η καλύτερη προφύλαξη είναι η γνώση. Απαιτείται συνεπώς εκπαίδευση και ορθή ενημέρωση από την εφηβεία μέχρι και τα γέραματα και συνεχής εκπαίδευση των ιατρών

της πρωτοβάθμιας υγείας για έγκαιρη διάγνωση και ορθή θεραπευτική αντιμετώπιση.

Οι ηλικιωμένοι δεν θα πρέπει να αποστερούνται των πλεονεκτημάτων της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών νεότερων ηλικιών.

Οι ιατροί πρέπει να μάθουν τους συνδυασμούς των επιτρεπομένων φαρμάκων που θα πρέπει να χορηγούνται ανάλογα με την ηλικία και τις εκάστοτε συγκυρίες και όλοι να θυμόμαστε τη ρήση του Μενάνδρου:

... Τίμα τό γῆρας, οὐ γάρ ἔρχεται μόνον
(Μένανδρος, 4ος αιώνας π.Χ.)

Βιβλιογραφία

1. US Bureau of the Census, International Programs Center, International Data Base, 1996
2. Beers MH, Berkow R (ed) *The Merck Manual of geriatrics*. 3d ed. Whitehouse Station, NJ. Merck Research Laboratories, Division of Merck & Co, Inc, 2000
3. Malmgren R. Epidemiology of aging. In: Coffey CE, Cummings JL (eds) *The American Psychiatric Press textbook of geriatric neuropsychiatry*. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1994:17–33
4. Δημητράκος Δ. *Μέγα Λεξικόν της Ελληνικής Γλώσσης*: Αθήναι, Εκδόσεις Δημητράκος Δ, Ρεβέζικας Δ, 1958
5. Πλούταρχος: Βίοι Παράλληλοι: Αγησίλαος-Πομπήιος, Αθήνα, εκδόσεις Ζήτρος, 2008 (ελεύθερη απόδοση του γράφοντος)
6. Erikson E. *Childhood and society*. New York, WW Norton, 1950
7. Rowe JW, Kahn RL. Successful aging. *Gerontologist* 1997, 37:433–440
8. Miller RA. The aging immune system: Primer and prospectus. *Science* 1996, 273:70–74
9. Carman MB. The psychology of normal aging. *Psychiatr Clin North Am* 1997, 20:15–24
10. Cohen GD. *The brain in human aging*. New York, Springer, 1988
11. Gottlieb GL. Geriatric psychiatry. In: Goldman HH (ed) *Review of general psychiatry*. 4th ed. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1988:483–491
12. Finch CE, Tanzi RE. Genetics of aging. *Science* 1997, 278:407–411
13. Siegler IC, Poon LW, Madden DJ, Welsh KA. Psychological aspects of normal aging. In: Busse EW, Blazer DG (eds) *The American Psychiatric Press textbook of geriatric psychiatry*. 2nd ed. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1996:105–128
14. Collins MW, Abeles N. Subjective memory complaints in the able elderly. *Clin Gerontol* 1996, 16:29–54
15. Adams DR, Victor M. *Principles of neurology*. 3rd ed. McGraw-Hill Co, 1986
16. Μαΐλλης Α, Πολίτης Α. Ο γηράσκων εγκέφαλος. Στο: Μαΐλλης Α, Αγγελόπουλος Η, Παπαγεωργίου Χ, Παπαδημητρίου Γ, Λύκουρας Λ (Επιμ. έκδ.) *Νευροεπιστήμες και Συμπεριφορά Ι*. ΕΚΠΑ, 2008:158–173
17. Laghrissi-Thode F, Pollock BG, Miller MC, Mulsant BH, Altieri L, Finkel MS. Double-blind comparison of paroxetine and nortriptyline on the postural stability of late-life depressed patients. *Psychopharmacol Bull* 1995, 31:659–663
18. Rodin J, McAvay G, Timko C. A longitudinal study of depressed mood and sleep disturbances in elderly adults. *J Gerontol* 1988, 43:P45–P53
19. Newman AB, Enright PL, Manolio TA, Haponik EF, Wahl PW. Sleep disturbance, psychosocial correlates, and cardiovascular disease in 5201 older adults: The Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 1997, 45:1–7
20. Ohayon M, Caulet M, Lemoine P. The elderly, sleep habits and use of psychotropic drugs by the French population. *Encephale* 1996, 22:337–350
21. Buysse DJ, Reynolds CF, Hoch CC, Houck PR, Kupfer DJ, Mazumdar S, Frank E. Longitudinal effects of nortriptyline on EEG sleep and the likelihood of recurrence in elderly depressed patients. *Neuropsychopharmacology* 1996, 14:243–252
22. Kramer M, Simonsick E, Lima B, Levav I. *The epidemiological basis for mental health care in primary health care: A case for action*. New York, Tavistock/Routledge, 1992
23. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *J Am Med Assoc* 1993, 270:1819–1825
24. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995, 91:999–1005
25. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med* 1998, 338:171–179
26. Penninx BW, Guralnik JM, Pahor M, Ferrucci L, Cerhan JR, Wallace RB, Havlik RJ. Chronically depressed mood and cancer risk in older persons. *J Natl Cancer Inst* 1998, 90:1888–1893
27. Lipsitz LA. Physiological complexity, aging, and the path to frailty. *Sci Aging Knowl Environ* 2004:16
28. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol* 2004, 59:255–263

29. Balducci L. Aging, frailty and chemotherapy. *Cancer Control* 2007, 14:7–14
30. Monfardini S, Basso U. Oncological causes of frailty in older cancer patients. *Eur J Cancer* 2007, 43:1230–1231
31. Surbone A, Kagawa-Singer M, Terret C, Baider L. The illness trajectory of elderly cancer patients age across cultures: SIOG position paper. *Ann Oncol* 2006, 18: 633–638
32. Nemeroff CB, DeVane CL, Pollock BG. Newer antidepressants and the cytochrome P450 system. *Am J Psychiatry* 1996, 153:311–320
33. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol* 2004, 59:255–263
34. Monfardini S, Basso U. Oncological causes of frailty in older cancer patients. *Eur J Cancer* 2007, 43:1230–1231
35. Reynolds CF, Kupfer DJ. Depression and aging: A look to the future. *Psychiatr Serv* 1999, 50:1167–1172
36. Borson S, Barnes RA, Kukull WA, Okimoto JT, Veith RC, Inui TS, Carter W, Raskind MA. Symptomatic depression in elderly medical outpatients. I. Prevalence, demography, and health service utilization. *J Am Geriatr Soc* 1986, 34:341–347
37. Blazer D. Depression in the elderly. *N Engl J Med* 1989, 320:164–166
38. Oxman TE, Barrett JE, Barrett J, Gerber P. Symptomatology of late-life minor depression among primary care patients. *Psychosomatics* 1990, 31:174–180
39. Unutzer J, Katon W, Sullivan M, Miranda J. The effectiveness of treatments for depressed older adults in primary care. Paper presented at Exploring Opportunities to Advance Mental Health Care for an Aging Population, meeting sponsored by the John A. Hartford Foundation, Rockville, MD, 1997
40. Callahan CM, Hui SL, Nienaber NA, Musick BS, Tierney WM. Longitudinal study of depression and health services use among elderly primary care patients. *J Am Geriatr Soc* 1994, 42:833–838
41. Beekman AT, Deeg DJ, van Tilburg T, Smit JH, Hooijer C, van Tilburg W. Major and minor depression in later life: A study of prevalence and risk factors. *J Affect Disord* 1995, 36:65–75
42. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. “Vascular depression” hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1997, 54:915–922
43. Gallo JJ, Lebowitz BD. The epidemiology of common late-life mental disorders in the community: Themes for the new century. *Psychiatr Serv* 1999, 50: 1158–1166
44. Gallo JJ, Rabins PV, Lyketsos CG, Tien AY, Anthony JC. Depression without sadness: Functional outcomes of nondysphoric depression in later life. *J Am Geriatr Soc* 1997, 45:570–578
45. Wells KB, Stewart A, Hays RD, Burnam MA, Rogers W, Daniels M, Berry S, Greenfield S, Ware J. The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study. *J Am Med Assoc* 1989, 262:914–919
46. Alexopoulos GS, Chester JG. Outcomes of geriatric depression. *Clin Geriatr Med* 1992, 8:363–376
47. Cole MG, Bellavance F. The prognosis of depression in old age. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997, 5:4–14
48. Baldwin RC, Tomenson B. Depression in later life. A comparison of symptoms and risk factors in early and late onset cases. *Br J Psychiatry* 1995, 167:649–652
49. Steffens DC, Krishnan KR. Structural neuroimaging and mood disorders: Recent findings, implications for classification, and future directions. *Biol Psychiatry* 1998, 43:705–712
50. Zisook S, Shuchter SR. Major depression associated with widowhood. *Am J Geriatr Psychiatry* 1993, 1:316–326
51. Frank E, Prigerson HG, Shear MK, Reynolds CF. Phenomenology and treatment of bereavement-related distress in the elderly. *Int Clin Psychopharmacol* 1997, 12:S25–S29
52. Zygmunt M, Prigerson HG, Houck PR, Miller MD, Shear MK, Jacobs S, Reynolds CF. A post hoc comparison of paroxetine and nortriptyline for symptoms of traumatic grief. *J Clin Psychiatry* 1998, 59:241–245
53. Himmelfarb S, Murrell SA. The prevalence and correlates of anxiety symptoms in older adults. *J Psychol* 1984, 116:159–167
54. Blazer DG. *Epidemiology of psychiatric disorders in late life*. The American Psychiatric Press, 1996
55. Ellor JR, Kurz DJ. Misuse and abuse of prescription and nonprescription drugs by the elderly. *Nurs Clin North Am* 1982, 17:319–330
56. Miller NS, Belkin BM, Gold MS. Alcohol and drug dependence among the elderly: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *Comprehens Psychiatry* 1991, 32: 153–165
57. King CJ, Van Hasselt VB, Segal DL, Hersen M. Diagnosis and assessment of substance abuse in older adults: Current strategies and issues. *Addict Behav* 1994, 19:41–55
58. King CJ, Van Hasselt VB, Segal DL, Hersen M. Diagnosis and assessment of substance abuse in older adults: Current strategies and issues. *Addict Behav* 1994, 19:41–55
59. Callahan CM, Nienaber NA, Hendrie HC, Tierney WM. Depression of elderly outpatients: Primary care physicians’ attitudes and practice patterns. *J Gen Intern Med* 1992, 7:26–31

60. National Institutes of Health Consensus Development Panel on Depression in Late Life. Diagnosis and treatment of depression in late life. *J Am Med Assoc* 1992, 268:1018–1024
61. Unutzer J, Patrick DL, Simon G, Grembowski D, Walker E, Rutter C, Katon W. Depressive symptoms and the cost of health services in HMO patients aged 65 years and older. A 4-year prospective study. *J Am Med Assoc* 1997, 277:1618–1623
62. Medvedev ZhA. Repetition of molecular-genetic information as a possible factor in evolutionary changes of life span. *Exp Gerontol* 1972, 7:227–238
63. Strehler B, Hirsh G, Gusseck D, Johnson R, Bick M. Codon-restriction theory of aging and development. *J Theor Biol* 1977, 33:429–474
64. Goldman J, Côté L. Aging of the brain: Dementia of the Alzheimer type. In: Kandel E, Schwartz J, Jessell Th (eds) *Principles of neural science*. 3rd ed. New York, Elsevier Sci Publ Co, Inc, 1991:974–982
65. Kandel E, Schwartz J, Jessell Th. Βασικές αρχές νευροεπιστημών. Τόμος III. Επιμέλεια Έκδοσης: Βασιλόπουλος Δ, Σολδάτος Κ. Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις ΠΤΧ Πασχαλίδης ΕΠΕ, 2006
66. Doubal FN, MacLulich AM, Ferguson KJ, Dennis MS, Wardlaw JM. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease. *Stroke* 2010, 41:450–454
67. Hayflick L. The cell biology of human aging. *Sci Am* 1980, 242:58–65
68. Olshausky SJ, Carnes BA, Cassel C. In search of Methuselah. Estimating the upper limits to human longevity. *Science* 1990, 250:634–640
69. Walford RL. Immunologic theory of aging: *Curr Status Fed Proc* 1974, 33:2023–2027
70. Cummings JL, Vinters HV, Cole GM, Khachaturian ZS. Alzheimer's disease: Etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. *Neurology* 1998, 51:S2–S17
71. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: The amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992, 256:184–185
72. Mesulam MM. The system-level organization of cholinergic innervation in the human cerebral cortex and its alterations in Alzheimer's disease. *Progr Brain Res* 1996, 109:285–297