

ประสาทสรีรวิทยาในผู้สูงอายุ

ราตรี สุดทรวง*
จุไรพร สมบุญวงศ์*

Sudsuang R, Somboonwong J. Neurophysiology of the elderly. Chula Med J 1989 Oct; 33(10) : 801-806

The neurophysiology of the elderly is presented in 3 sections : 1) The structural alterations in the aging brain ; 2) The neurotransmitter changes; and 3) The role of neuronotrophic factors in the regulation of nervous system plasticity. All these factors may be responsible for behavioral deficits in the elderly.

Reprint request :Sudsuang R, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. June 21, 1989.

เป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่า ในผู้สูงอายุเซลล์ประสาทและเนื้อเยื่อสมองจะมีการตายและลดจำนวนเซลล์ลงโดยลำดับ ซึ่งมีความสัมพันธ์กับความสามารถในการทำงานในวัยต่าง ๆ เนื่องจากเมื่อเซลล์ประสาทตายไปแล้วไม่สามารถแบ่งเซลล์มาทดแทนได้ ทำให้เป็นปัญหาในการแก้ไขและบำบัดรักษา ในทางการแพทย์ปัจจุบัน ข้อมูลจากการวิจัยทางระบบประสาท พบว่ามีปัจจัยหลายอย่างที่ทำให้เซลล์ประสาทตายหรือเสื่อมสภาพลง และยังพบว่าเราสามารถที่จะปลูกเนื้อเยื่อและเซลล์ประสาทบางส่วนของสมอง เช่น สมองส่วนควบคุมการเคลื่อนไหว หรือพฤติกรรมได้ ปัจจัยด้านอื่น ๆ เช่น อาหาร การออกกำลังกาย การลดสภาพความตึงเครียดทางร่างกายและจิตใจก็เป็นทางช่วยลดความเสื่อมของสมองได้

การเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของเซลล์ประสาทในสมองของผู้สูงอายุ

สมองจะมีน้ำหนักสูงสุดเมื่ออายุประมาณ 15 ปี ต่อมาจะคงที่ ไม่มีการเปลี่ยนแปลงจนถึงอายุ 50 ปีเศษ หลังจากนั้นน้ำหนักจะเริ่มลดลงเรื่อย ๆ จนถึงชีวิต เนื่องจากมีการสูญเสียเซลล์ประสาทและปริมาณน้ำภายในเซลล์ลดลงซึ่งเป็นผลทำให้เกิดช่องในสมอง เซลล์ประสาทนำกระแสประสาทได้ช้าลง ตัวเซลล์ประสาทมีขนาดเล็กลง ชัยโตพลาสซึมมีสีจางลงเนื่องจากจำนวน Nissl substance ลดลงพบมีการเพิ่ม lipochrome pigments ภายใน pyramidal cells ของ cerebral cortex รวมถึง Betz cell ด้วย นอกจากนี้ในผู้สูงอายุจะพบมีการเปลี่ยนที่หรือการลดลงของ melanin granules ซึ่งอยู่ใน pigmented neurons ใน substantia nigra และ locus ceruleus

มีรายงานการพบ neurofibrillary argyrophilic changes ในชัยโตพลาสซึมของเซลล์ประสาทบริเวณ hippocampus เนื่องจาก neurofibril หนาตัวขึ้นและคดงอทำให้มีลักษณะคล้ายเป็นห่วงพันรอบนิวเคลียสแทนการเป็นเส้นตรงและละเอียดเหมือนในสภาพปกติ การพบลักษณะดังกล่าวพบในผู้สูงอายุ 28 ใน 36 รายที่มีอายุเกิน 70 ปี ซึ่งลักษณะ neurofibrillary changes ที่พบนี้คล้ายกับที่พบในโรค Alzheimer⁽¹⁾

Senile plaques (Argyrophilic plaques) พบได้ในสมองของผู้สูงอายุ และในผู้เป็นโรค Alzheimer เช่นกัน ในผู้สูงอายุบริเวณที่พบบ่อยคือ frontal lobe และ hippocampus มี plaques อยู่หลายชนิด ทั่ว ๆ ไปจะประกอบ

ด้วยก้อนของ argyrophilic particles ขนาดต่าง ๆ กัน บางครั้งเป็น granule และบางครั้งที่พบเป็น filament และอยู่กระจัดกระจาย senile plaque ประกอบด้วย 3 ส่วนคือ degenerating neurites, amyloid และ reactive cell ถ้ามี amyloid จำนวนมากขึ้นจะไปจับตัวที่ neuropils ซึ่งทำให้เกิด compression atrophy ทำให้เซลล์หดเหี่ยวลง⁽²⁾ Degenerating neurites ส่วนใหญ่เป็น presynaptic และส่วนมากจะพบ fibrillar material ที่ผิดปกติ⁽³⁾

นอกจากนี้ยังพบมี lipofuscin pigment จำนวนมากใน cauronal soma ซึ่งเชื่อว่าอาจมีผลต่อการสร้างเซลล์ประสาท⁽⁴⁾

การเปลี่ยนแปลงของสารสื่อประสาท (neurotransmitter) ในสมองของผู้สูงอายุ

การศึกษาการเปลี่ยนแปลงของสารสื่อประสาทในสมองที่เป็นไปตามอายุชั้ยโดยปกติมักจะทำความเข้าใจกับผู้ป่วยที่มีภาวะ senile dementia หรือสมองเสื่อมในผู้สูงอายุซึ่งมักพบประมาณ 60% เป็นแบบที่เรียกว่า senile dementia of Alzheimer type (SDAT) ภาวะชนิดเดียวกันนี้ ถ้าเกิดกับผู้ป่วยที่มีอายุต่ำกว่า 65 ปี เรียกว่า presenile dementia หรือ Alzheimer's disease (AD)

เป็นที่ทราบกันดีแล้วว่า สารสื่อประสาทจะหลั่งออกมาจากปลายประสาทเมื่อมีสัญญาณประสาทส่งมา สารสื่อที่หลั่งออกมานี้จะไปรวมกับ receptor ที่อยู่ด้าน postsynaptic terminal ของอีกเซลล์หนึ่ง ดังนั้นการศึกษาเกี่ยวกับสารสื่อประสาทศึกษาได้ทั้งทางด้าน presynaptic และ postsynaptic โดยอาจศึกษาในผู้ป่วยที่มีชีวิตอยู่หรือเสียชีวิตแล้วก็ได้ การศึกษาในผู้ป่วยที่มีชีวิตอยู่ อาจใช้วิธีตรวจสอบพฤติกรรมและฤทธิ์ของยาประกอบกับข้อมูลทางคลินิก หรือวัดระดับสารสื่อประสาทใน CSF, เลือดหรือปัสสาวะ ส่วนการศึกษาในผู้ป่วยที่เสียชีวิตแล้ว อาจนำสมองมาวัดระดับสารสื่อประสาท, metabolite, precursor หรือเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องตลอดจนจำนวน receptor ชนิดต่าง ๆ ก็ได้

1. Cholinergic system การศึกษาการทำงานของระบบนี้มักจะศึกษา activity ของเอนไซม์ choline acetyltransferase (CAT) และ acetylcholinesterase (AChE) ซึ่งเป็นการศึกษาทางด้าน presynaptic ส่วนการศึกษาทางด้าน postsynaptic มักจะศึกษา muscarinic receptor

มีนักวิจัยหลายกลุ่มรายงานว่ choline acetyltransferase activity ลดลงในสมองบริเวณ temporal cortex, hippocampus และ mammillary body ในสมองของผู้สูงอายุปกติและใน AD^(5,6) นอกจากนี้ acetylcholinesterase, pyruvate dehydrogenase ก็ลดลงเช่นกัน^(7,8)

Soininen และคณะ⁽⁹⁾ พบว่ cholinesterase activity ในผู้ป่วย AD และ SDAT น้อยกว่าผู้สูงอายุปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และยังพบด้วยว่การลดลงนี้มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของการเสื่อมลงของสติปัญญา ความจำ และพฤติกรรม

Acetylcholine สังเคราะห์มาจาก choline และ acetyl CoA โดยอาศัยเอนไซม์ choline acetyltransferase Choline ได้จากอาหารที่ประกอบด้วย phosphatidyl choline (lecithin) ซึ่งปัจจุบันมีการศึกษากันมากเพื่อนำมาใช้เป็นยาในผู้สูงอายุ เช่น Tricortin (Fidea) อย่างไรก็ตาม Levy และคณะ⁽¹⁰⁾ พบว่การให้สาร choline ไม่สามารถลดปริมาณเซลล์ที่ตาย และการให้ lecithin ในผู้ป่วย AD ไม่สามารถเพิ่มความจำในผู้ป่วยได้

Acetylcholine ที่หลั่งออกมาจากปลายประสาทจะถูกทำลายโดยเอนไซม์ acetylcholinesterase การใช้ยาในกลุ่ม cholinesterase inhibitor เพื่อรักษาระดับของ acetylcholine ต้องใช้อย่างระมัดระวัง มีรายงานการใช้ physostigmine และ tetrahydroaminoacridine ในผู้ป่วย AD พบว่ช่วยให้ผู้ป่วยมีความจำดีขึ้น^(11,12)

การให้ยาในกลุ่ม cholinergic agonist เช่น arecoline พบว่สามารถเพิ่มความจำในคนปกติและในผู้ป่วย AD ได้^(13,14)

จากการศึกษาที่ผ่านมาจึงพอสรุปได้ว่า การเปลี่ยนแปลงของ cholinergic system ในผู้สูงอายุเป็นไปในทางลดลง และความรุนแรงของการลดลงจะมากขึ้นในผู้ป่วย AD ผลการศึกษานี้อาจนำมาใช้อธิบายถึงการเสื่อมของระบบการรับรู้สติและความจำที่เกิดขึ้นในผู้สูงอายุได้

2. Noradrenergic system การศึกษาการทำงานของระบบนี้อาจศึกษาโดยวัดระดับของ noradrenaline, dopamine- β -hydroxylase (DBH) activity และ 3-methoxy-4-hydroxy phenylglycol (MHPG) นอกจากนี้ยังศึกษาทางด้าน postsynaptic โดยดูที่ receptor ได้แก่ α_1 , α_2 และ β adrenoceptors

มีหลายรายงานที่พบว่าระดับของ noradrenaline

ลดลงใน cerebral cortex ของผู้สูงอายุและผู้ป่วย AD และ SDAT ส่วน metabolite MHPG ก็ลดลงเช่นกัน⁽¹⁵⁾ DBH activity ในผู้ป่วย AD ลดลง⁽⁶⁾ ส่วน α_1 , α_2 และ β adrenoceptors ใน occipital cortex และ hippocampus ไม่เปลี่ยนแปลงในผู้ป่วย AD และ SDAT⁽¹⁵⁾

มีหลักฐานแสดงว่ noradrenaline ในสมองมีความสัมพันธ์กับ mental function กล่าวคือ อารมณ์ (mood) มีความสัมพันธ์กับปริมาณของ noradrenaline ที่อยู่ใน synapse ในสมอง ถ้าปริมาณของ noradrenaline ลดลงจะมีอาการเศร้าซึม (depression) และลดอาการวิตกกังวล ดังนั้นจึงอาจกล่าวได้ว่าอาการเศร้าซึมในผู้สูงอายุน่าจะเนื่องมาจากการที่มีระดับของ noradrenaline ลดลงนั่นเอง

มีรายงานว่าระดับของ noradrenaline ใน hypothalamus ของผู้สูงอายุลดลง ซึ่งมีผลทำให้การหลั่ง LH และ GH ลดลงด้วย⁽¹⁶⁾ นอกจากนี้การลดลงของ noradrenaline ในสมองอาจเป็นสาเหตุของภาวะเบื่ออาหารในผู้สูงอายุ (geriatric anorexia) ได้ เนื่องจาก noradrenaline มีส่วนเกี่ยวข้องกับการทำงานของศูนย์การกิน (feeding center)⁽¹⁷⁾

3. Dopaminergic system Presynaptic dopaminergic markers ได้แก่ความเข้มข้นของ dopamine และ metabolite homovanillic acid (HVA), DOPAC และ 3-MT activity ของเอนไซม์ tyrosine hydroxylase (TH) และ dopamine decarboxylase (DDC) ส่วน postsynaptic dopaminergic markers ได้แก่ dopamine-1 และ dopamine-2 receptors

มีรายงานว่าความเข้มข้นของ dopamine, HVA, activity ของ enzyme tyrosine hydroxylase และ dopamine decarboxylase ลดลงในผู้สูงอายุปกติ และจะลดมากขึ้นในผู้ป่วย AD และ SDAT^(6,18) สำหรับ dopamine receptor นั้นพบว่า dopamine-2 receptor ลดลงและ dopamine-1 receptor เพิ่มขึ้นในผู้สูงอายุปกติ⁽¹⁸⁾

การลดลงของ dopaminergic activity นี้ พบว่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรค Parkinson ในผู้สูงอายุ⁽¹⁸⁾ ซึ่งมีการทำงานของประสาทมอดเตอร์ผิดปกติ นอกจากนี้ยังมีหลักฐานที่พบว่าถ้ามีระดับของ dopamine มากขึ้นจะเกี่ยวข้องกับการเกิดโรค Schizophrenia ซึ่งโรคนี้จะพบลดน้อยลงในผู้สูงอายุซึ่งมี dopaminergic activity ลดลง

เกี่ยวกับ tuberoinfundibular system ของ hypothalamus ซึ่งมี dopaminergic neurons อยู่มากนั้น การมี

ระดับของ dopamine ลดลงในผู้สูงอายุจะพบมีการหลัง prolactin เพิ่มมากขึ้นและลดการหลังของ LH⁽¹⁶⁾

4. Serotonergic system การตรวจหาระดับของ 5-HT และ 5-HIAA รวมทั้ง activity ของเอนไซม์ tryptophan hydroxylase เป็นการดูการทำงานของประสาทด้าน presynaptic และการตรวจ 5-HT₁ และ 5-HT₂ receptors เป็นการตรวจดูการทำงานของประสาทด้าน postsynaptic

มีรายงานว่าในผู้สูงอายุปกติระดับของ 5-HT และ 5-HIAA ไม่เปลี่ยนแปลง แต่ในผู้ป่วย AD พบว่าลดลง⁽¹⁶⁾ สำหรับ 5-HT₁ และ 5-HT₃ receptors ลดลงทั้งในผู้สูงอายุปกติและผู้ป่วย AD⁽¹⁸⁾

การที่พบมีการเปลี่ยนแปลงการทำงานของ monoaminergic (noradrenergic, dopaminergic และ serotonergic) system นี้ ในวงการแพทย์ปัจจุบันมียาตัวหนึ่งที่ใช้กันมากเพื่อรักษาภาวะ senile dementia คือ Hydergine (ergoloid mesylates, dihydroergotoxine) ซึ่งมีฤทธิ์ทาง modulate และป้องกันการเกิดความไม่สมดุลของสารสื่อประสาทที่เป็น monoaminergic และสารสื่อประสาทตัวอื่น ๆ

5. Amino acids system สารสื่อประสาทที่สำคัญ ได้แก่ aspartate, glutamate และ GABA มีรายงานว่าระดับของ aspartate และ glutamate ไม่เปลี่ยนแปลงในผู้ป่วย AD และ SDAT⁽¹⁹⁾ สำหรับระดับของ GABA นั้น มีรายงานที่ขัดแย้งกัน บางรายงานกล่าวว่าระดับ GABA ใน cortex ของผู้ป่วย AD และ SDAT ลดลง⁽²⁰⁾ บางรายงานบอกว่าไม่เปลี่ยนแปลง⁽⁶⁾ ส่วนระดับของ GABA receptor พบว่าไม่เปลี่ยนแปลงในผู้ป่วย AD และ SDAT⁽²¹⁾

6. Neuropeptide system มีรายงานว่าระดับของ vasoactive intestinal peptide (VIP) และ cholecystokinin (CCK) ไม่เปลี่ยนแปลงในผู้ป่วย AD⁽²⁰⁾ ส่วนระดับของ somatostatin พบว่าลดลง⁽²²⁾ สำหรับ neuropeptide Y ยังมีรายงานที่ขัดแย้งกันอยู่ ส่วน substance P พบว่าลดลง ในขณะที่ enkephalin นั้นไม่เปลี่ยนแปลง⁽²⁰⁾

ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่าการศึกษากลับมาเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของสารสื่อประสาทในสมองของผู้สูงอายุนั้น ยังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัดคงจะต้องศึกษากันต่อไปให้มากขึ้นเพื่อประโยชน์ในการพัฒนาชาติที่มีผลบำบัดโรคในผู้สูงอายุได้

บทบาทของ neurotrophic factors

ปัจจุบันได้มีการศึกษากันมากถึงสารโปรตีนพิเศษ ซึ่งควบคุมทางตรงหรือทางอ้อมต่อการเจริญเติบโต การซ่อมแซม การรักษาสภาพ และสมรรถภาพการทำงานของเซลล์ประสาท สารที่สำคัญได้แก่

1. Nerve growth factors (NGF) เป็นสารที่ค้นพบโดย Rita Levi-Montalcini^(23,24) เป็นโปรตีนซึ่งมีบทบาทในการกระตุ้นการเจริญเติบโต, รักษาสภาพ, ซ่อมแซม และช่วยเพิ่มสมรรถภาพการทำงานของเซลล์ประสาท โดยเพิ่มสารสื่อประสาท จากการศึกษาค้นคว้ามาเป็นเวลากว่า 20 ปี พบว่ามีหลายบริเวณของระบบประสาทส่วนกลาง และระบบประสาทส่วนปลายในสัตว์ที่โตเต็มที่แล้วสามารถตอบสนองต่อ NGF ได้ ดังนั้นในอนาคตอาจนำสาร NGF นี้มาใช้กับระบบประสาทในผู้สูงอายุได้ถ้าได้มีการศึกษาค้นคว้าเพิ่มเติมมากขึ้น

2. Neurotrophic factors ตัวอื่น ๆ จากการศึกษาการเจริญของเซลล์ประสาท พบว่ามีการแตกแขนงอย่างมากมายของปลาย axon เพื่อจะไป synapse กับปลายประสาทด้าน postsynaptic ซึ่งทำให้มีการลดจำนวนของเซลล์ประสาทลงเมื่อร่างกายโตเต็มที่แล้ว หลังจากมีการค้นพบ NGF ทำให้มีผู้คิดว่าบริเวณปลายประสาทน่าจะสร้างสาร neurotrophic factors บางอย่าง ซึ่งสามารถถูกจับโดย specific receptors ของเยื่อหุ้มเซลล์ด้าน postsynaptic และนำผ่านเข้าไปในเซลล์ประสาทตัวที่ 2 เพื่อนำไปควบคุมการเจริญเติบโต การรักษาสภาพ และสมรรถภาพการทำงานของเซลล์ประสาทตัวที่ 2^(25,26) ต่อมาได้มีการศึกษากันมาก เช่น มีการศึกษาถึง trophic factor ที่ต้องการในการเจริญของ cholinergic neurons ของ ciliary ganglion และได้มีการค้นพบ Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF) จากลูกตาของไก่⁽²⁷⁾ ซึ่งพบว่าสามารถเพิ่มการอยู่รอดและเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของเซลล์ประสาทที่ ciliary ganglion, sensory และ sympathetic ganglion ได้

ต่อมามีการค้นพบ Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) จากสมองหนู⁽²⁸⁾ ซึ่งช่วยในการอยู่รอดของ sensory neurons และ retinal ganglion neuron.

นอกจากนี้ยังมีการค้นพบที่สำคัญอีกกลุ่มหนึ่งคือ growth factors ตัวแรกที่พบได้แก่ Epidermal Growth Factor (EGF)⁽²⁹⁾ มีคุณสมบัติช่วยทำให้มีการเจริญเติบโต

ของเซลล์ทางด้าน proliferation อีกตัวหนึ่งได้แก่ Fibroblast Growth Factors (FgFs) ซึ่งมีผลต่อการเจริญของระบบประสาทส่วนปลายและระบบประสาทส่วนกลางในหลอดแก้วทดลอง⁽³⁰⁾

พยาธิสภาพของระบบประสาทกลางส่วนใหญ่ มักจะพบว่าเซลล์ประสาทถูกทำลาย เช่น AD จะพบมีการลดจำนวน cholinergic neurons ในระบบประสาทกลาง โรค Parkinson มีการลดจำนวน dopaminergic neurons ของ substantia nigra จึงมีผู้เสนอแนะว่าอาจเป็นเพราะการลด

ปริมาณของ neuronotrophic factor⁽³¹⁾ จากการสังเกตว่า NGF สามารถป้องกันการตายหรือการทำหน้าที่ผิดปกติของ lesioned cholinergic neurons ในสมองได้ จึงทำให้เชื่อกันว่า neuronotrophic factors น่าจะควบคุมเกี่ยวกับความอยู่รอดและการทำหน้าที่ของเซลล์ประสาท โดยเฉพาะใน AD ซึ่งได้มีการทดลองในหนูแรทสูงอายุ พบว่าสามารถเพิ่มความจำมากขึ้นถ้าฉีด NGF เข้าไปทาง ventricle⁽³²⁾ ดังนั้นการที่มีการเสื่อมสภาพหรือสลายตัวของเซลล์ประสาทในผู้สูงอายุ อาจสามารถป้องกันหรือชะลอได้ถ้าเพิ่มปริมาณของ neuronotrophic factors ดังกล่าวมาแล้ว

อ้างอิง

1. Hirano A, Zimmerman HM. Silver impregnation of nerve cells and fibers in celloidin sections : a simple impregnation technique. Arch Neurol 1962 Feb; 6 (2) : 114-22
2. Wisniewski HM, Jerry RD. Reexamination of the pathogenesis of the senile plaques. Progress in Neuropathology 1973; 2:1-26
3. Glenner GG, Terry W, Herada M, Isersky C, Page D. Amyloid fibril proteins : Proof of homology with immunoglobulin light chains by sequence analysis. Science 1971 Jun 11; 172 (3988) : 1150-1
4. Guillery RW. Light and Electron Microscopical Studies of Normal and Degenerating Axons. Berlin, Springer, Verlag, 1970. 77-104
5. Gottfries CG. Neurotransmitters in the brains of patients with dementia disorders. Dan Med Bull 1985 Jan; 32 (1) : 44
6. Perry EK, Gibson PH, Blessed G, Perry RH, Tomlinson BE. Neurotransmitter enzyme abnormalities in senile dementia : choline acetyltransferase and glutamic acid decarboxylase activities in necropsy brain tissue. J Neurol Sci 1977 Nov; 34 (4) : 247-65
7. Perry EK, Perry RH. Human brain neurochemistry-some postmortem problems. Life Sci 1983 Oct 31; 38 (18) : 173-43
8. Perry EK, Perry RH. A review of neuropathological and neurochemical correlates of Alzheimer's disease. Dan Med Bull 1985 Jan; 1 (1) : 27-34
9. Soinin HS, Jolkkonen JT, Reinikainen KJ, Halonen TO, Riekkinen PJ. Reduced cholinesterase activity and somatostatin-like immunoreactivity in the cerebrospinal fluid of patients with dementia of the Alzheimer type. J Neurol Sci 1984 Feb; 63 (2) : 167-72
10. Levy R, Little A, Chugui P, Reith M. Early results from double-blind, placebo controlled trial of high dose phosphatidylcholine in Alzheimer's disease. Lancet 1983 Apr 30; 1(8331) : 987-8
11. Kaye WH, Sitaram N, Wingartner H, Ebert MH, Smallberg S, Gillin JC. Modest facilitation on memory in dementia with combined lecithin and anticholinesterase treatment. Biol Psychiatry 1982 Feb; 17 (2) : 275-80
12. Summers WK, Viesselman JG, Marsh GM, Candelora K. Use of THA in treatment of Alzheimer-like dementia : pilot study in twelve patients. Biol Psychiatry 1981 Feb; 16(2) : 145-53
13. Sitaram N, Weingartner H, Caine ED, Gillin JC. Choline : selective enhancement of serial learning and encoding of low imagery words in man. Life sci 1978 May 1; 22 (17) : 1555-60
14. Blackwood DH, Christie JE. The effects of physostigmine on memory and auditory P 300 in Alzheimer-type dementia. Biol Psychiatry 1986 May; 21 (5-6) : 557-60
15. Cross AJ, Crow TJ, Johnson JA, Joseph MH, Perry EK, Perry RH, Blessed G, Tomlinson BE. Monoamine metabolism in senile dementia of Alzheimer-type. J Neurol Sci 1984 Aug-Sep; 60 (3) : 383-92
16. Simpkins JW, Millard WJ. Influence of age on neurotransmitter function. Endocrinol Metab Clin North Am. 1987 Dec; 16 (4) : 893-917
17. Giannini AJ. Drug abuse and depression : possible model for geriatric anorexia. Neurobiol Aging 1988 Jan; 9 (1) : 26
18. Morgan DG, May PC, Finch CE. Dopamine and serotonin system in human and rodent brain : effects of age and neurodegenerative disease. J Am Geriatr Soc 1987 Apr; 35 (4) : 334-45

19. Perry EK. The cholinergic hypothesis-ten years on. *Br Med Bull* 1986 Jan; 42 (1) : 63-9
20. Rossor M, Iverson LL. Non cholinergic neurotransmitter abnormalities in Alzheimer's disease. *Br Med Bull* 1986 Jan; 42 (1) : 70-4
21. Cross AJ, Crow TJ, Johnson JA, Perry EK, Perry RH, Blessed G, Tomlinson B.E. Studies on neurotransmitter receptor system in neocortex and hippocampus in senile dementia of the Alzheimer-type. *J Neurol Sci* 1984 May : 64 (2) : 109-17
22. Davies P, Katzman R, Terry RD. Reduced somatostatin-like immunoreactivity in cerebral cortex from cases of Alzheimer disease and Alzheimer senile dementia. *Nature* 1980 Nov 20; 288 (5788) : 279-80
23. Levi-Montalcini R. The Nerve growth factor : its mode of action on sensory and sympathetic neurons. *Harvey Lect* 1966; 60 : 217-59
24. Levi-Montalcini R, The nerve growth factor : thirty-five year later. *Biosci Rep* 1987 Sep; 7 (9) : 681-99
25. Thoenen H, Barde YA. Physiology of nerve growth factor. *Physiol Rev* 1980 Oct; 60 (4) : 1284-35
26. Varon S, Adler R. Trophic and specifying factors directed to neuronal cell. *Adv Cell Neurobiol* 1981; 2 : 115-63
27. Barbin G, Manthorpe M, Varon S. Purification of the chick eye ciliary neuronotrophic factor (CNTF). *J Neurochem* 1984 Nov; 43 (5) : 1466-78
28. Barde YA, Edgas D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J* 1982 : 1 : 549-53
29. Cohen S. Epidermal Growth Factor : *In Vitro Cell Dev Biol* 1987 Apr; 23(4) : 239-46
30. Unsicker K, Reichert-Preibsch H, Schmidt R, Pettmann B, Labourdets G, Sensenbennes M. Astroglial and fibroblast growth factors have neurotrophic functions for cultured peripheral and central nervous system neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987 Aug; 84(15) : 5455-63
31. Appel SH. A unifying hypothesis for the cause of amyotrophic lateral sclerosis, parkinsonism, and Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1981 Dec; 10 (6) : 499-505
32. Fischer W, Victorin K, Bjorklund A, Williams LR, Varon S, Gage FH. Amelioration of cholinergic neuron atrophy and spatial memory impairment in aged rats by nerve growth factors. *Nature* 1987 Sep; 329 (6134) : 65-8
33. Bjorklund A, Gage FH. Grafts of fetal cholinergic neurons in rat models of aging and dementia, in : Terry RD, ed. *Aging and the Brain*. New York : Raven Press, 1988. 243-85