

ELSEVIER ESSENTIALS

Choroby otępienne

A. Felbecker V. Limmroth B. Tettenborn (red.)

Redakcja wydania polskiego
Konrad Rejdak

Ansgar Felbecker, Volker Limmroth,
Barbara Tettenborn (red.)

ELSEVIER ESSENTIALS

Choroby otępienne

Współpraca

Prof. Dr. Claudio Bassetti L. A., Bern; Dr. Irene Bopp-Kistler, Zürich; Priv.-Doz. Dr. Georg Bosshard, Zürich;
Med. pract. Lilian de Cassai, Herisau; Dr. Suzie Diener, St. Gallen; Dr. Ansgar Felbecker, St. Gallen;
lic. phil. Severin Früh, St. Gallen; Dr. Kristina Göhl, St. Gallen; Dr. Stefan Hägele-Link, St. Gallen;
Prof. Dr. Uwe Herwig, Herisau; Priv.-Doz. Dr. Georg Kägi, St. Gallen; Prof. Dr. Volker Limmroth, Köln;
Dr. Tatjana Meyer-Heim, Zürich; Prof. Dr. René Müri, Bern; Dr. Michael Oberholzer, Bern;
Dr. Rolf Seeger, Zürich; Prof. Dr. Barbara Tettenborn, St. Gallen; Priv.-Doz. Dr. Paul G. Unschuld, Zürich;
Dieter Welz, Herisau; Dr. Dominik Zieglgänsberger, St. Gallen

Redakcja wydania polskiego

Konrad Rejdak

Tytuł oryginału:

Elsevier Essentials Demenzerkrankungen

1. Auflage 2019

© Elsevier GmbH, Deutschland

This 1st edition of Elsevier Essentials Demenzerkrankungen by Ansgar Felbecker, Volker Limmroth, Barbara Tettenborn (editor) is published by arrangement with Elsevier GmbH, Urban & Fischer Munich.

Książka Elsevier Essentials Demenzerkrankungen, wyd. 1 (autorzy: Ansgar Felbecker, Volker Limmroth, Barbara Tettenborn, red.), została opublikowana zgodnie z umową z Elsevier GmbH, Urban & Fischer Munich.

ISBN 978-3-437-21243-7

Wszelkie prawa zastrzeżone, zwłaszcza prawo do przedruku i tłumaczenia na inne języki. Żadna z części tej książki nie może być w jakiegokolwiek formie publikowana bez uprzedniej pisemnej zgody Wydawnictwa.

Ze względu na stały postęp w naukach medycznych lub odmienne nieraz opinie na temat leczenia oraz diagnozowania, jak również możliwość wystąpienia pomyłki, prosimy, aby w trakcie podejmowania decyzji terapeutycznej uważnie oceniać zamieszczone w książce informacje. Pomoże to zmniejszyć ryzyko wystąpienia błędu.

© Copyright for the Polish edition by Edra Urban & Partner, Wrocław 2020

Redakcja naukowa I wydania polskiego: prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak

Tłumaczenie z języka niemieckiego:

lek. med. Katarzyna Zaręba

Prezes Zarządu: Giorgio Albonetti

Dyrektor wydawniczy: lek. med. Edyta Błażejewska

Redaktor prowadzący: Renata Wręczycka

ISBN 978-83-66310-89-6

Edra Urban & Partner

ul. Kościuszki 29, 50-011 Wrocław

tel. +48 71 7263835

biuro@edraurban.pl

www.edraurban.pl

Łamanie i przygotowanie do druku: Anna Noga-Grochola, PolSerwis Sp. z o.o.

Druk: Drukarnia LCL, Łódź

Spis treści

1	Wprowadzenie	1	4.9	Otępienie i depresja	70
1.1	Otępienie w praktyce lekarza rodzinnego	1	4.10	Przyczyny demencji poddające się leczeniu	75
1.2	Wczesna diagnoza jest istotna	2	4.11	Inne przyczyny otępienia	81
1.3	Konsultacje specjalistyczne	2	4.12	Rozpoznanie różnicowe	84
1.4	Wsparcie długoterminowe	2			
2	Podstawy	3	5	Terapia	91
2.1	Wprowadzenie	3	5.1	Terapia farmakologiczna otępienia	92
2.2	Epidemiologia	4	5.2	Terapie nefarmakologiczne	95
2.3	Neuropatologia i genetyka	6	5.3	Medycyna komplementarna w otępieniu	98
			5.4	Terapia objawów behawioralnych (BPSD)	102
			5.5	Ból a otępienie	104
			5.6	Choroba współistniejąca	106
			5.7	Aktualne badania	108
3	Diagnostyka	11	6	Profilaktyka	111
3.1	Wprowadzenie	12	6.1	Wprowadzenie	111
3.2	Wywiad i badanie kliniczne	14	6.2	Sport	112
3.3	Diagnostyka w gabinecie lekarza rodzinnego	18	6.3	Naczyniowe czynniki ryzyka a otępienie	114
3.4	Diagnostyka w Poradniach Zaburzeń Pamięci (<i>Memory Clinic</i>)	21			
3.5	Diagnostyka neuropsychologiczna	23	7	Życie z otępieniem	117
3.6	Badania obrazowe	28	7.1	Wprowadzenie	118
3.7	Diagnostyka laboratoryjna oraz diagnostyka płynu mózgowo-rdzeniowego	34	7.2	Przekazanie diagnozy	119
3.8	Dalsza diagnostyka	38	7.3	Krewni w centrum uwagi	121
			7.4	Postępowanie z osobami z otępieniem	123
4	Postacie otępienia	41	7.5	Jakość życia	124
4.1	Wprowadzenie	42	7.6	Aspekty etyczne	125
4.2	Łagodne zaburzenia poznawcze (MCI)	44	7.7	Opieka paliatywna	127
4.3	Otępienie typu Alzheimer'a	46	7.8	Testament życia i planowanie opieki z wyprzedzeniem	130
4.4	Otępienie naczyniopochodne	53	7.9	Zdolność do prowadzenia pojazdu	134
4.5	Zespoły parkinsonowskie z otępieniem	56			
4.6	Otępienie czołowo-skroniowe	61			
4.7	Afazja pierwotna postępująca	65			
4.8	Postacie mieszane	68			
				Skorowidz	139

4

Michael Oberholzer, Claudio L. Bassetti, René M. Müri, Kristina Göhl, Ansgar Felbecker, Georg Kägi, Lilian de Cassai, Uwe Herwig, Dominik Zieglgänsberger

Postacie otępienia

Najważniejsze informacje

- Otępienia to przewlekłe postępujące choroby mózgu.
- Główną cechą otępienia jest ograniczenie poznawcze mające znaczenie dla codziennego funkcjonowania.
- Termin „otępienie” jeszcze nic nie mówi o przyczynie.
- Istnieją różne definicje otępienia:
 - Definicja zgodna z Międzynarodową Statystyczną Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 WHO;
 - W kryteriach diagnostycznych zaburzeń psychicznych DSM-5 używa się terminu „zaburzenie neurokognitywne duże” (*major neurocognitive disorder*).

Łagodne zaburzenia poznawcze (MCI)

- MCI opisuje subiektywne i obiektywne ograniczenie domen poznawczych.
- W MCI samodzielność w codziennym funkcjonowaniu jest utrzymana.
- Ryzyko zachorowania na otępienie w przebiegu tej choroby jest podwyższone.
- U części osób z MCI nie stwierdza się progresji choroby.

Otępienie typu Alzheimerera

- Otępienie typu Alzheimerera jest najczęstszą postacią otępienia.
- Otępienie typu Alzheimerera jest typowym otępieniem korowym.
- Dominują zaburzenia pamięci i orientacji.
- Istnieją różne warianty kliniczne.
- Początek choroby następuje zwykle po 65. roku życia, a u 5% pacjentów wcześniej.

Otępienie naczyniopochodne

- Najczęstsze przyczyny to:
 - przewlekła leukoencefalopatia naczyniowa,
 - zawały niedokrwienne mózgu (otępienie wielozawałowe).
- Zarządzanie naczyniowymi czynnikami ryzyka jest ważne w każdym wieku.

Choroba Parkinsona z otępieniem

- W zespołach parkinsonowskich zaburzenia poznawcze są częste.
- Częstość występowania otępienia różni się w zależności od zespołu parkinsonowskiego i jego stadium.

Otępienie czołowo-skroniowe

- Klinicznie dominują nieprawidłowości w zachowaniu lub mowie.
- Zaburzenia pamięci mogą nie pojawiać się przez długi czas.
- Typowy wiek zachorowania jest stosunkowo wczesny (50–65 lat).

Przyczyny otępienia poddające się leczeniu

- Należy starannie poszukiwać przyczyn otępienia potencjalnie poddających się leczeniu.
- Z otępieniami często współwystępują depresje.

- Zaburzenia funkcji poznawczych w depresji mogą przypominać otępienie.
- Do otępień poddających się leczeniu zalicza się wodogłowie normotensyjne (NPH).
- Stan pacjentów z NPH może się polepszyć po wszczęciu zastawki.

Rzadkie przyczyny i diagnostyka różnicowa

- Oprócz częstych istnieje wiele rzadkich przyczyn otępienia.
- Przeprowadzenie diagnostyki różnicowej ma znaczenie terapeutyczne.
- W diagnostyce należy uwzględnić wcześniej ujawnione, a także fizjologiczne problemy poznawcze.
- Majaczenie ma często uleczalne przyczyny, które wymagają wyjaśnienia.
- Demencja jest czynnikiem ryzyka rozwoju majaczenia.
- Majaczenie jest czynnikiem ryzyka wystąpienia otępienia.
- Diagnostyka otępienia ma sens dopiero po upływie 3–6 miesięcy po wystąpieniu majaczenia.

4.1 Wprowadzenie

Michael Oberholzer, Claudio L. Bassetti, René M. Müri

4.1.1 Definicja

Terminem „demencja” określa się **zespół kliniczny**, dla którego istnieją różne typy otępienia. Są one ogólnie rozumiane jako przewlekłe lub postępujące choroby mózgu, których główną cechą charakterystyczną są deficyty kilku domen poznawczych i które prowadzą u chorych do znacznego ograniczenia ich niezależności w czynnościach życia codziennego (*Activities of Daily Living*, ADL). W przebiegu choroby często występują także objawy psychiczne i behawioralne.

W większości krajów stosowana jest definicja zgodna z ICD-10 WHO.

DEFINICJA

Według ICD-10 demencja jest typowo przewlekłą lub postępującą chorobą mózgu z zaburzeniem kilku funkcji poznawczych, np. pamięci, myślenia, orientacji, pojmowania, liczenia, zdolności do uczenia się lub mowy, ale bez ograniczenia świadomości. Objawy muszą istnieć przez co najmniej 6 miesięcy. Zwykle chorobie towarzyszą zmiany kontroli emocjonalnej, zachowań społecznych i motywacji; sporadycznie objawy te występują przed pojawieniem się ograniczeń funkcji poznawczych.

Na tej definicji opierają się zazwyczaj wytyczne neurologicznych i psychiatrycznych towarzystw naukowych.

W definicji w obecnie dostępnej wersji beta **klasyfikacji ICD-11**, oprócz subiektywnego wskazania ograniczenia funkcji poznawczych w porównaniu z poprzednim poziomem, wymagane jest obiektywne ograniczenie co najmniej dwóch domen poznawczych (takich jak pamięć, funkcje wyko-

nawcze, uwaga, mowa, poznanie społeczne i osąd, szybkość przetwarzania psychomotorycznego, zaburzenia wzrokowo-przestrzenne); ponadto konieczne jest również znaczne ograniczenie niezależności w ADL oraz istnienie objawów wykraczających poza normalne starzenie się.

Klasyfikacja DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego zastąpiła pojęcie „otępienie” w wersji DSM-5 z 2013 r. terminem „zaburzenie neurokognitywne duże” (*Major Neurocognitive Disorder*, NCD), przy czym odróżnia je od zaburzenia neurokognitywnego łagodnego (*minor* lub *mild* NCD) znaczące upośledzenie funkcji ADL (> tab. 4.1). W ten sposób różnicowanie *mild* i *major* NCD opiera się na istniejącym rozgraniczeniu między łagodnym zaburzeniem poznawczym (*mild cognitive impairment*) a otępieniem.

W przypadku **major** NCD wyniki w badaniu neuropsychologicznym znajdują się poniżej 2 odchyłeń standardowych lub poniżej trzeciego percentyla. Pojęcie *major* NCD ma tę zaletę, że zastępuje negatywnie obciążone pojęcie demencji postępującym spadkiem funkcji, a także obejmuje przewlekłe uszkodzenie poznawcze, np. po urazowym uszkodzeniu mózgu. **Minor** NCD nie prowadzi do ograniczenia funkcjonowania codziennego, a w testach neuropsychologicznych wyniki znajdują się w obszarze od 1 do 2 odchyłeń standardowych poniżej normy (lub między trzecim a 16. percentylem).

Ponadto do klasyfikacji DSM-5 wprowadzono dodatkowe deskryptory:

- W niektórych chorobach odróżnia się na przykład możliwe i prawdopodobne rozpoznanie: w otępieniu typu Alzheimera np. po stwierdzeniu obecności mutacji Alzheimera (na podstawie badania genetycznego lub wywiadu rodzinnego) lub w otępieniu z ciałami Lewy’ego na podstawie obecności cech podstawowych i cech charakterystycznych wspomagających rozpoznanie.

Tab. 4.1 Klasyfikacja zaburzeń neurokognitywnych i ich przyczyn według DSM-5. Obiegowy termin otępienie odpowiada *major neurocognitive disorder*, który uwzględnia znaczenie deficytów dla codziennej funkcjonowania

Zaburzenie neurokognitywne duże (<i>major neurocognitive disorder</i>)	Zaburzenie neurokognitywne łagodne (<i>minor [lub mild] neurocognitive disorder</i>)
Choroba Alzheimera (AD)	
Zwyrodnienie czołowo-skroniowe	
Zaburzenie z ciałami Lewy'ego	
Zaburzenie naczyniopochodne	
Urazowe uszkodzenie mózgu	
Zaburzenie indukowane przez leki lub inne substancje	
Choroba Parkinsona	
Choroba Huntingtona	
Zakażenie HIV	
Choroby prionowe	
Inne przyczyny medyczne	
Liczne etiologie	

- Jako inny deskryptor została wprowadzona obecność lub brak zaburzeń zachowania względnie innych zaburzeń psychicznych, takich jak psychozy lub zaburzenia afektywne.
- Ponadto poprzez diagnozę można również określić stopień nasilenia zaburzenia w zależności od upośledzenia w ADL. Stosowane definicje (zwłaszcza ICD-11 beta i DSM-5) mają kilka wspólnych aspektów:

1. **Różnicowanie z zaburzeniami świadomości.** Ważne jest odróżnienie od majaczenia (delirium) jako zespołu neurokognitywnego. Majaczenie jest zaburzeniem czynności mózgu, które szybko się pojawia, jest potencjalnie odwracalne i objawia się głównie poprzez ograniczenie uwagi i orientacji wobec środowiska (*awareness*). Zazwyczaj obecne są deficyty poznawcze, zmiany behawioralne, zaburzenia rytmu snu i czuwania oraz fluktuacje obrazu klinicznego. W praktyce klinicznej zwykle u pacjentów hospitalizowanych różnicowanie może być utrudnione, zwłaszcza że otępienie może predysponować do majaczenia. Ponadto oba zaburzenia mogą być obecne w tym samym czasie, a w skrajnym przypadku majaczenie może utrzymywać się przez miesiące, co ostatecznie również nadweręża definicje dwóch terminów (> rozdz. 4.12.3).
2. **Dynamika czasowa.** Otępienie jest przewlekłą, zwykle także postępującą chorobą. Od otępienia odgraniczyć należy, oprócz przejściowych zaburzeń czynności mózgu (majaczenie, przejściowa amnezja globalna), przede wszystkim inne ostre schorzenia neurologiczne lub psychiatryczne. Mogą one wprawdzie powodować chwilowe ograniczenia poznawcze, wykazują jednak, spontanicznie lub po odpowiednim leczeniu, regresję (np. tzw. strategiczne nie-

dokrwiennie zawały mózgu, zapalenia mózgu indukowane patogenem lub autoimmunologiczne). Stany rezydualne po ostrych uszkodzeniach mózgu, takich jak ciężkie urazowe uszkodzenia mózgu lub zapalenia mózgu, mogą natomiast – zgodnie z powszechnie stosowanymi definicjami – powodować także otępienie, co w powszechnie stosowanym języku jest mało rozpowszechnione nawet wśród neurologów i psychiatrów. Szybko postępujące otępienia, takie jak choroba Creutzfeldta-Jakoba, mogą z kolei przebiegać tak gwałtownie, że prowadzą do śmierci, zanim minie wskazany sześciomiesięczny termin rozpoznania otępienia według ICD-10.

3. **Funkcje dnia codziennego.** Aby móc mówić o otępieniu (względnie *major NCD* według DSM-5), konieczne jest znaczne upośledzenie codziennych funkcji (ADL), szczególnie w odróżnieniu od MCI, względnie *minor NCD*.
4. **Normalne starzenie się.** Podkreśla się ponadto, że deficyty powinny wykraczać poza oczekiwany zakres normalnego wieku. W tym kontekście stwierdza się trudności operacyjne w populacjach w podeszłym wieku (> 90 lat), jako że z jednej strony w powszechnie stosowanych bateriach testów neuropsychologicznych brakuje standardowych norm dla tej populacji, a z drugiej strony prawdopodobieństwo otępienia wzrasta wraz z wiekiem.

4.1.2 Przyczyny

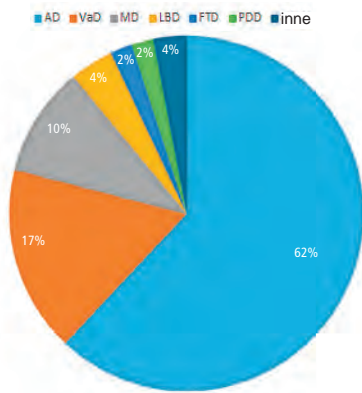
Przy dość szerokiej definicji otępienia jako zespołu wiele przyczyn tego schorzenia jest możliwych; mogą to być nie tylko choroby postępujące, lecz także choroby przewlekłe po przebytych uszkodzeniach mózgu. Próbuje temu również sprostać nowa klasyfikacja DSM-5.

Częstość występowania poszczególnych typów demencji nie może być wiarygodnie określona na podstawie istniejącej literatury. Powodują to, zdaniem autorów, trzy główne przyczyny:

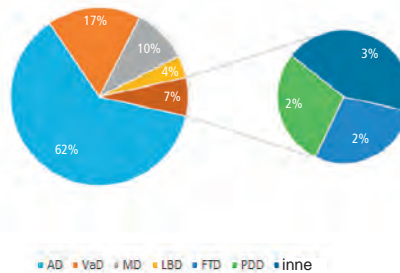
1. Populacje według istniejących danych są zbyt heterogeniczne.
2. Badania epidemiologiczne są trudne do przeprowadzenia na osobach chorych na otępienie, ponieważ z jednej strony nie wszystkie te osoby są objęte opieką medyczną, a z drugiej niektórzy pacjenci mieszkają w domach opieki.
3. Precyzyjne rozpoznanie kliniczne jest trudne. Danych szacunkowych dostarcza np. praca badawcza z Wielkiej Brytanii (> ryc. 4.1).

Termin „otępienie” jest najczęściej związany z chorobami neurodegeneracyjnymi, których główną cechą są ograniczenia poznawcze i behawioralne (np. AD, otępienie z ciałami Lewy'ego, otępienie czołowo-skroniowe). Stanowią one faktycznie najczęstsze przyczyny otępienia w krajach niemieckojęzycznych, następną z kolei jest otępienie naczyniopochodne i tzw. postaci mieszane z kilkoma podstawowymi patologiami neurodegeneracyjnymi i naczyniowymi (> rozdz. 4.8).

Szacowana chorobowość w odniesieniu do podtypów otępienia wg Prince'a i in. 2014



Alternatywne przedstawienie



Ryc. 4.1 Rozkład różnych form otępienia zgodnie z [1]. Według najnowszych danych częstość występowania otępień mieszanych jest prawdopodobnie raczej niedoszacowana (zob. > rozdz. 4.8). [G738].

Jako przyczyny wchodzi ponadto w rachubę także choroby neurodegeneracyjne, w których na pierwszym planie znajdują się inne objawy, np. zaburzenie ruchowe, a deficyty poznawcze występują dopiero w trakcie choroby (na przykład Parkinsona, Huntingtona). Rzadsze przyczyny to infekcje (np. zaburzenia neurokognitywne związane z HIV), choroby priorytowe (np. choroba Creutzfeldta-Jakoba), immunologiczne (np. stwardnienie rozsiane, autoimmunologiczne zapalenie mózgu) lub choroby genetyczne (zespół Downa). Poza tym otępienie mogą powodować czynniki farmakologiczne i toksyczne, a także stan rezydualny po urazowym uszkodzeniu mózgu.

Ze względu na czasami różny obraz kliniczny poszczególnych chorób, już wywiad i badanie pozwalają na diagnostykę różnicową, która poprzez ukierunkowane zastosowanie dodatkowych badań zwykle pozwala na przyporządkowanie etiologiczne, a zatem czasami na terapię celowaną. Dlatego znajomość poszczególnych obrazów klinicznych – pokazanych w kolejnych podrozdziałach – jest podstawowym wymogiem stwarzającym możliwości przeprowadzenia ukierunkowanej diagnostyki różnicowej. Rozpoznawanie otępienia zawsze odbywa się według ustalonych procedur, których podstawą są wywiad osobisty, wywiad z osobami z otoczenia, badanie kliniczne, przeprowadzenie testów poznawczych, badania obrazowe, badania laboratoryjne i badania płynu mózgowo-rdzeniowego.

4.2 Łagodne zaburzenia poznawcze (MCI)

Michael Oberholzer, Claudio L. Bassetti, René M. Müri

4.2.1 Definicja i informacje ogólne

Mild cognitive impairment (MCI) lub łagodne zaburzenie poznawcze oznacza etap pośredni między normalnym starzeniem się a otępieniem. Podobnie jak w przypadku terminu

„otępienie” (rozdz. 4.1), od którego MCI ma być przede wszystkim odróżnione, również brakuje jednolitej definicji zespołu. Przykładowo:

DEFINICJA

Łagodne zaburzenia poznawcze (MCI) oznaczają subiektywne i obiektywne ograniczenie jednej lub kilku domen poznawczych z jednoczesnym zachowaniem kompetencji w codziennym życiu.

W przeciwieństwie do otępienia, pomimo dysfunkcji poznawczych, osoby dotknięte MCI nie są znacząco ograniczone w czynnościach życia codziennego (*Activities of Daily Living*, ADL). Oprócz niejednolitego stosowania terminu MCI, w najnowszej literaturze stosowane są inne terminy. Obecna klasyfikacja DSM-5 mówi o łagodnym zaburzeniu neuropoznawczym (*mild Neurocognitive Disorder*, NCD), które jest zdefiniowane w podobny sposób, jak MCI, a w porównaniu z *major NCD* (> rozdz. 4.1) także charakteryzuje się brakiem upośledzenia w codziennych funkcjach.

Międzynarodowa grupa robocza ekspertów ds. otępienia stworzyła w 2016 r. w celach badawczych termin „prodromalna choroba Alzheimera (AD)” względnie „predemencja AD”, który jest równoznaczny z MCI w przypadku AD; termin MCI powinien być przy tym stosowany wyłącznie w odniesieniu do innych przyczyn niż AD [2].

W warunkach klinicznych odróżnienie MCI od łagodnego otępienia może być trudne, ponieważ chodzi o kontinuum, a granice otępienia są płynne (> rozdz. 4.2.2).

Liczne badania epidemiologiczne wykazały, że u pacjentów z MCI ryzyko zachorowania na otępienie jest znacznie podwyższone. Jednak MCI nie zawsze jest wstępnym etapem otępienia. Ogólnie rzecz biorąc, mimo bardzo zmiennych danych w literaturze dotyczących ryzyka przejścia w ciągu roku w otępienie (od < 5% do 20%), co można częściowo wyjaśnić różnicami w badanych populacjach i zastosowanych definicjach MCI, wiadomo, że znaczna część pacjentów (40–70%) nawet po 10 latach nie zachoruje na otępienie. Stan niewielkiego odsetka pacjentów według testów oceny progresji może

poprawić się nawet do tego stopnia, że nie spełni już kryteriów MCI [3].

4.2.2 Diagnostyka

Podczas diagnozowania MCI na początku brane są pod uwagę dolegliwości własne pacjenta i/lub obserwacje otoczenia. W wywiadzie powinno się zawsze postawić pytanie o zmiany w pamięci (zawieruszanie przedmiotów, stosowanie środków pomocniczych ułatwiających zapamiętywanie, zapomnianie o terminach lub treściach rozmów itp.), trudności ze znalezieniem słów lub trudności w bardziej wymagających codziennych czynnościach, takich jak prowadzenie samochodu, gotowanie i sprawy organizacyjne. Należy jednak mieć na względzie, że zarówno osoby dotknięte chorobą, jak i ich krewni mogą często bagatelizować lub wyolbrzymiać trudności poznawcze.

Do zbadania w sposób ustrukturyzowany zmniejszonych zdolności poznawczych najlepsze są kwestionariusze, które powinny być wypełniane przez krewnych, np. IQCODE jako kwestionariusz dotyczący zmniejszenia sprawności poznawczej osób starszych (> rozdz. 3.3).

Jako kognitywny test przesiewowy proponuje się test MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*). Wydaje się, że w wykrywaniu MCI nie tylko przewyższa on MMSE (*Mini-Mental State Examination*), lecz także wykazuje stosunkowo wysoką czułość przy wartości odcięcia 26–30 punktów.

Zdaniem autorów należy potem przeprowadzić – zwykle w warunkach specjalistycznej przychodni lub Poradni Zaburzeń Pamięci – neuropsychologiczne lub behawioralne badanie neurologiczne, np. baterią testową CERAD-Plus. Można je ewentualnie uzupełnić bardziej szczegółowymi testami w celu oceny stopnia upośledzenia funkcji poznawczych. Użycie standaryzowanych testów badających w sposób ilościowy jest przydatne, gdyż dzięki temu poprzez porównanie wyników w trakcie badań można ocenić, czy ma miejsce postęp choroby.

Ponieważ do odróżnienia od demencji ostatecznie istotna jest niezależność w ADL, do oceny stosuje się metody kwestionariuszowe. Różnicuje się przy tym *Basic ADL* (BADL) i *Instrumental ADL* (IADL) (> rozdz. 3.3). Do ich oceny nadają się metody kwestionariuszowe, takie jak FAQ (*Functional Activity Questionnaire*) z 10 pytaniami dotyczącymi codziennych czynności. Eksperti skłaniają się ku temu, by diagnozować MCI nie tylko przy niezaburzonych ADL, lecz także wówczas, gdy IADL są minimalnie zaburzone [4].

INFORMACJE DLA PACJENTA

Pomocne jest wyjaśnienie pacjentowi i członkom rodziny, że można zidentyfikować ograniczenia funkcji poznawczych, które wykraczają poza normy wiekowe. Może to być, lecz nie musi, wczesne stadium otępienia, które powinno być monitorowane.

4.2.3 Diagnostyka i przyczyny

Podobnie jak w przypadku wstępnej diagnostyki otępienia, w poszukiwaniu poddających się leczeniu przyczyn choroby nieodzowne jest badanie krwi (> rozdz. 3.6).

Należy również pamiętać o farmakologicznych skutkach ubocznych. Wymienić tu należy: trójpierscieniowe leki przeciwdepresyjne lub spazmolityczne, opioidy, benzodiazepiny, imidazopirydyny (nasenne, takie jak zolpidem), digoksynę, leki antyhistaminowe, środki zwiotczające mięśnie i leki tłumiące napady. U pacjentów w podeszłym wieku stosowanie jednocześnie wielu leków może zasadniczo sprzyjać problemom poznawczym lub je wzmacniać.

W klinicznym badaniu neurologicznym szczególną uwagę należy zwrócić na cechy możliwych chorób leżących u podstaw (zaburzenia lateralizacji, zespół sztywności akinetycznej, zaburzenia chodu lub polineuropatia).

Ograniczenia poznawcze często występują w depresji, która z kolei powinna być oceniana za pomocą odpowiednich kwestionariuszy (np. Geriatryczna skala depresji według Yesavage'a, Skala depresji Hamiltona, Inwentarz depresji Becka II) i w razie potrzeby rozpoznana przez lekarza specjalistę.

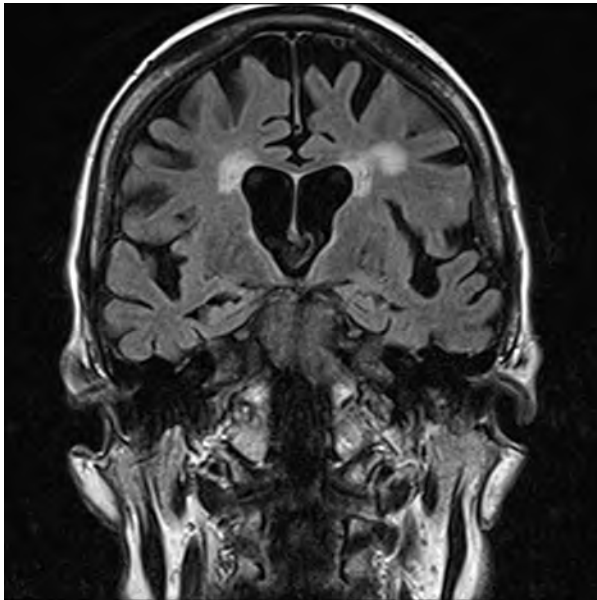
Obrazowanie mózgu za pomocą MR jest wskazane przede wszystkim, gdy poszukuje się przyczyn poddających się leczeniu, takich jak krwaki podtwardówkowe lub guzy. Ponadto dostarcza dowodów na najczęstsze patologie sprzyjające rozwojowi demencji, takie jak charakterystyczne wzorce atrofii w chorobach neurodegeneracyjnych lub leukoencefalopatia mikroangiopatyczna. Obrazowanie nie jest jeszcze wystarczająco zaawansowane, by można było sformułować wiarygodne rokowanie co do przejścia MCI w otępienie, może więc co najwyżej dostarczyć ogólnych wskazówek. MR z opisem zaniku mózgu i leukoencefalopatii naczyniowej (> ryc. 4.2) powinno być zgodne z diagnozą MCI.

Inne biomarkery (płyn mózgowo-rdzeniowy, badanie PET pod kątem obecności amyloidu, FDG-PET) nie powinny być standardem w MCI, ale mogą być na przykład sensowne w ramach badań klinicznych, ponieważ umożliwiają subtypizację różnych etiologii zasadniczo już w stadium MCI.

4.2.4 Podtypy i czynniki prognostyczne

Lata temu dokonano się podział na „amnestyczną postać MCI” (aMCI), a mianowicie MCI z wiodącym ograniczeniem odtwarzania z pamięci, oraz „nieamnestyczną formę MCI” (naMCI). aMCI przechodzi częściej w jawne klinicznie otępienie i jest także często, ale nie wyłącznie kojarzona z AD (30% badań patologii mózgu w aMCI wykazuje inną patologię). Z kolei naMCI – jak się wydaje – wykazują niskie ryzyko przejścia w otępienie i częściej wiążą się z innymi otępieniami niebędącymi AD.

Obecność biomarkerów typowych dla AD (wzrost stężenia białka tau lub fosfo-tau i obniżenie stężenia β -amyloidu-1–42 w płynie mózgowo-rdzeniowym, dodatni amyloid w bada-



Ryc. 4.2 Rycina przedstawia sekwencję wieńcową FLAIR w MR u pacjenta z MCI. Stwierdza się zanik skroniowy i łagodną leukoencefalopatię naczyniową [T979].

niu PET, zanik hipokampa w MR, hipometabolizm skroniowo-ciemieniowy w FDG-PET) z równoczesnym deficytem w opóźnionym przywoływaniu pamięci wskazuje na wyższe ryzyko zachorowania na AD.

Dla osoby dotkniętej chorobą wiarygodne rokowanie oparte na biomarkerach nadal nie jest możliwe. Dopóki nie ma dostępnych metod terapeutycznych, które mogłyby w tym stadium oddziaływać na AD, należy zrezygnować ze „ślepego” oznaczania biomarkerów.

4.2.5 Terapia

Obecnie nie ma możliwości farmakologicznych ani niefarmakologicznych zmniejszenia ryzyka przejścia MCI w otępienie. W badaniach z inhibitorami cholinesterazy i memantyną nie wykazano również znaczącej poprawy bezpośrednich zdolności poznawczych.

Zalecenia terapeutyczne opierają się na dostępnych danych dotyczących ogólnego zmniejszenia ryzyka w odniesieniu do otępień [5]:

- pierwotna i wtórna terapia profilaktyczna naczyniowych czynników ryzyka i chorób (nadciśnienie, cukrzyca, dyslipidemia, otyłość, uzależnienie od nikotyny);
- zrównoważone odżywianie się (np. dieta śródziemnomorska);
- regularne ćwiczenia fizyczne, aktywne życie intelektualne i społeczne.

Niezalecane są:

- regularne spożywanie alkoholu,
- terapia hormonalna.

Studium przypadku

Pani M., 73-letnia, do tej pory zasadniczo zdrowa, leczona farmakologicznie wyłącznie z powodu nadciśnienia tętniczego, zostaje skierowana przez lekarza rodzinnego do neurologa z powodu problemów z pamięcią. Pani M. wraz z mężem informują o łagodnych problemach z pamięcią trwających od półtora roku do dwóch lat. Pacjentka zauważyła je podczas cotygodniowej gry w karty z przyjaciółkami, kiedy to nie mogła zapamiętać już zagranych kart, co wcześniej przychodziło jej bez trudu. Mąż spostrzegł również, że ma ona problemy z przypomnieniem sobie treści rozmów i że wielokrotnie przekłada przedmioty w mieszkaniu i nie może ich znaleźć. Pacjentka i jej mąż stwierdzili, że jest ona nadal w dużej mierze samodzielna w ADL. Dopiero opłacanie rachunków, które dotąd załatwiała, przejął ostatnio syn. Mąż poinformował również, że musi zawsze przypominać swojej żonie o regularnym przyjmowaniu leków.

Chociaż w badaniu przesiewowym za pomocą Mini-Mental-Status (MMS) osiągnięto normalną wartość 28/30 punktów, standaryzowane testy z użyciem CERAD-Plus wykazały niewielkie upośledzenie pamięci. Badanie krwi nie wykazało zmian. Badanie obrazowe za pomocą MR wykazało obustronny, trochę większy po stronie lewej, zanik przyśrodkowej części płata skroniowego.

Z zachowaną w dużej mierze samodzielnością w ADL, co wynikało z wywiadu z pacjentką i wywiadu z osobami z otoczenia pacjentki, ale ze stwierdzonym w teście umiarkowanym stopniem upośledzenia funkcji pamięci, u pani M zdiagnozowano łagodne zaburzenie poznawcze (*mild cognitive impairment*, MCI). Przeprowadzono szkolenie w zakresie możliwych działań behawioralnych (lekki trening wytrzymałościowy, utrzymywanie aktywnego życia społecznego, możliwość uczestnictwa w grupie treningu pamięci, zrównoważone odżywianie, np. dieta śródziemnomorska), a lekarzowi rodzinnemu zalecono wyjaśnienie i konsekwentną terapię naczyniowych czynników ryzyka. Z badań obrazowych i tzw. profilu opartego na wywiadzie wynika, że możliwe jest przejście w chorobę Alzheimera, co nie jest jednak przesądzone. Uzgodniono kontrolę po upływie roku.

4.3 Otępienie typu Alzheimera

Kristina Göhl, Ansgar Felbecker

4.3.1 Epidemiologia

Otępienie typu Alzheimera jest najczęstszym wariantem otępienia od 65. roku życia i jest odpowiedzialne za około 60% wszystkich przypadków otępienia w tej kohorcie wiekowej. Chorobowość jest wyraźnie zależna od wieku. Wynosi ona

300/100 000 u 60–69-latków i znacznie wzrasta wraz z wiekiem. Od 80. roku życia dotyka około 10% populacji, a od 90. roku życia szacuje się ją na około 40%. Chorobowość jest nieco większa u kobiet, co przynajmniej częściowo jest związane z ich ogólnie większą długością życia. Ryzyko zachorowania na otępienie typu Alzheimera w ciągu całego życia wynosi około 10% w przypadku negatywnego wywiadu rodzinnego i około 20% w przypadku dotkniętego chorobą krewnego pierwszego stopnia.

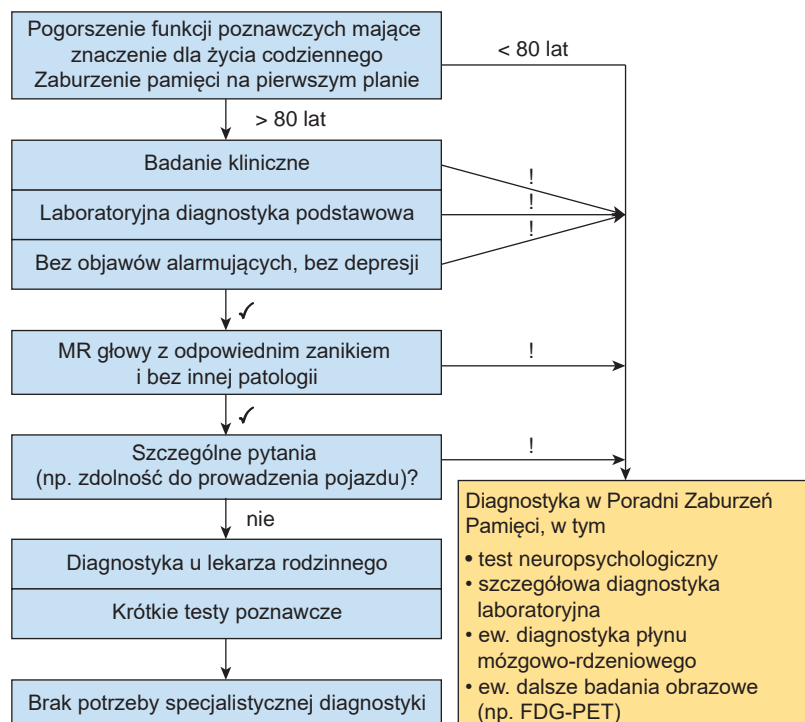
Niegdyś rozpowszechnione odróżnianie demencji starczej od otępienia typu Alzheimera nie daje się obronić pod względem kryteriów klinicznych i histopatologicznych. Zasadniczo ograniczenie poznawcze istotne dla życia codziennego jest uważane za patologiczne, nawet u osoby w bardzo podeszłym wieku i powinno być odpowiednio wykryte oraz – zgodnie z ogólną sytuacją – sensownie wyjaśnione. Jednak częstość występowania otępienia typu Alzheimera w grupie osób powyżej 80. roku życia jest tak wysoka, że w typowym obrazie klinicznym można zrezygnować ze szczegółowych wyjaśnień z zakresu diagnostyki różnicowej. W przypadku wystąpienia otępienia w tej grupie wiekowej można w sposób uproszczony pytanie etiologiczne zredukować do następującego: „Czy coś przemawia przeciwko otępieniu typu Alzheimera?” (> ryc. 4.3).

Otępienie typu Alzheimera występuje także u osób poniżej 65. roku życia (wczesny początek – *early onset*) i jest również najczęstszą przyczyną otępienia w tej grupie. Jednak odsetek ten jest stosunkowo mniejszy, ponieważ inne formy otępienia, takie jak otępienie czołowo-skroniowe, mają większy

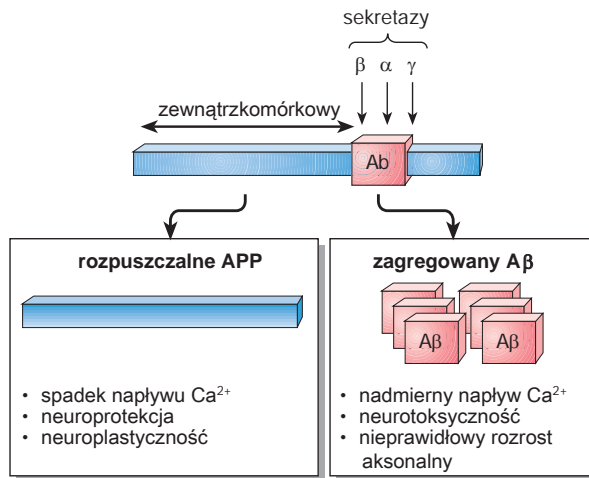
udział wśród młodszych pacjentów. W grupie otępień typu Alzheimera o wczesnym początku występuje wysoki odsetek wariantów genetycznych i atypowych.

4.3.2 Patofizjologia

Patofizjologia choroby Alzheimera nie została definitywnie wyjaśniona. Hipoteza amyloidowa wywodzi się przede wszystkim z badań genetycznych wariantów choroby Alzheimera, ponieważ są one związane z metabolizmem amyloidu. Patologicznie zewnątrzkomórkowy agregat amyloidu β 1–42 powstaje przez proteolityczne rozszczepienie białka prekursorowego amyloidu (*amyloid precursor proteins*) (APP) za pomocą β -sekreazy, a następnie γ -sekreazy (> ryc. 4.4). Bezsporne jest, że w mózgu pacjenta z chorobą Alzheimera stwierdza się zwiększoną liczbę płytek neurotycznych składających się z $A\beta$ 1–42 amyloidu i endonitu neuronalnego, jak również wewnątrzkomórkowych neurofibryli (*tangles*). Te ostatnie stanowią patologicznie fosforylowane i zagregowane białka tau. Białka tau stabilizują fizjologicznie mikrotubule cytoszkieletu. Hiperfosforylowane fibryle białka tau hamują transport aksonalny i prowadzą do śmierci komórek. Otępienie typu alzheimerowskiego jest pod tym względem „taupatią”, podobnie jak postępujące porażenie nadjądrowe lub zwyrodnienie korowo-podstawne, w których jednak hiperfosforylacja białka tau zachodzi częściowo w innych miejscach. Jednak



Ryc. 4.3 Schemat przedstawia możliwe procedury w razie podejrzenia otępienia typu Alzheimera. W przypadku pacjentów < 80 lat, nieprawidłowych wynikach w dodatkowej diagnostyce (!) lub szczególnych pytaniach, np. o zdolność do prowadzenia pojazdu, zalecana jest specjalistyczna diagnostyka w Poradni Zaburzeń Pamięci. W przeciwnym razie wystarczająca jest podstawowa diagnostyka u lekarza rodzinnego [L143].



Ryc. 4.4 Patologicznie zewnątrzkomórkowo agregujący amyloid β 1–42 powstaje przez proteolityczne rozszczepienie białka prekursorowego amyloidu (*amyloid precursor proteins*, APP) za pomocą β -sekreazy, a następnie γ -sekreazy [R285].

podobny obraz histopatologiczny (blaszki amyloidowe i fibryle białka tau) występuje również w mózgu osób starszych bez zaburzeń poznawczych, tak więc ich swistość dla otępienia typu Alzheimer'a była wątpliwa. Wyraźne rozgraniczenie liczby płytek i włókienek „bezobjawowych” od „patologicznych” nie jest możliwe. Jednak pacjenci bez zaburzeń poznawczych w chorobie Alzheimer'a mogą znajdować się w stadium przedobjawowym choroby lub umrzeć z innych przyczyn przed manifestacją objawów, ponieważ wiek zachorowania jest bardzo zróżnicowany.

Znaczenie złożeń amyloidowych dla powstawania fibryli białka tau i śmierci neuronów, która stanowi faktyczny korelat ograniczenia poznawczego, jest w szczegółach niejasne. Wydaje się, że $A\beta$ 1–42 wchodzi we wzajemne oddziaływanie z receptorami acetylocholino. Dysfunkcyjne neurony cholinergiczne tracą funkcję jako inhibitory neuronów glutaminergicznych. Prowadzi to do nadmiernego pobudzenia receptorów NMDA dla glutaminianu, nadmiernego napływu wapnia i ostatecznie do śmierci komórki (hipoteza monoaminowa, hipoteza wapniowa). Pewną rolę odgrywa również stres oksydacyjny. Możliwe, że inne fragmenty APP są również istotne patofizjologicznie.

4.3.3 Czynniki ryzyka

Wiadomo, że różne czynniki zwiększają ryzyko zachorowania na otępienie typu Alzheimer'a:

- Wariant alleliczny ϵ 4 apolipoproteiny E (ApoE4) wiąże się z wcześniejszym początkiem choroby i zwiększonym ryzykiem otępienia typu Alzheimer'a (heterozygotyczne: około 3-krotnie, homozygotyczne około 15-krotnie zwiększone

ryzyko). Jednak > 30% osób cierpiących na chorobę Alzheimer'a nie posiada allelu ApoE4. Testowanie genetyczne nie jest zalecane ze względu na jego niską czułość i swoistość (oba około 65%).

- Osoby z trisomią 21 często zapadają na otępienie typu Alzheimer'a już w młodym wieku z powodu większej zawartości genu (gen APP jest kodowany dla chromosomu 21).
- Obecność monogenowej mutacji autosomalnej dominującej w genie APP, preseniliny-1 lub preseniliny-2 jest najsilniejszym, ale rzadkim czynnikiem ryzyka zachorowania na chorobę Alzheimer'a (około 1% otępień typu Alzheimer'a).
- Ciężkie urazowe uszkodzenie mózgu i liczne małe urazowe uszkodzenia mózgu zwiększają ryzyko otępienia, które histopatologicznie wykazuje, przynajmniej proporcjonalnie, zmiany przypominające chorobę Alzheimer'a (*dementia pugilistica*).
- Naczyniowe czynniki ryzyka korelują ze zwiększonym ryzykiem choroby Alzheimer'a przypuszczalnie z powodu wywołanej niedotlenieniem zmiany w metabolizmie amyloidu lub zmniejszonego klirensu amyloidu (mieszane otępienie naczyniopochodne i otępienie typu Alzheimer'a omówiono w > rozdz. 4.8).
- Niski poziom wykształcenia i inteligencji zwiększają ryzyko zachorowania na chorobę Alzheimer'a, najprawdopodobniej z powodu niższej rezerwy poznawczej, a zatem wcześniejszej manifestacji objawów otępienia.

4.3.4 Obraz kliniczny a przebieg typowego otępienia typu Alzheimer'a

Otępienie typu Alzheimer'a to otępienie korowe o przeważającym charakterze zaburzeń pamięci epizodycznej. Ponadto typowe wczesne objawy obejmują zmniejszoną płynność semantyczną i zaburzenia orientacji. Chociaż zgodnie z najnowszymi kryteriami diagnostycznymi zajęcie innych domen poznawczych nie jest konieczne wymagane, występują często towarzysząco zaburzenie wzrokowo-przestrzenne (orientacja w pomieszczeniu, rozkładanie przedmiotów, np. przy nakrywaniu stołu, patologiczny nieprawidłowy wynik testu zegara), apraksja (utrata koncepcji działania, np. przy używaniu przedmiotów) oraz zaburzenia mowy (często amnestyczne zaburzenie wyszukiwania słów z opisem szukanego pojęcia, mowa stereotypowa). Jeśli jednak w dłuższej perspektywie także w testach neuropsychologicznych w sposób wyizolowany dotknięta jest pamięć, należy rozważyć inną diagnostykę różnicową.

Przynajmniej na początku choroby pacjentowi z chorobą Alzheimer'a udaje się tuszować deficyty (nosi „maskę”). Dla opiekunów problemy są oczywiste wcześniej niż dla osób postronnych. Często jest brak wglądu w chorobę (anozognozja),

dlatego osoba chora często nie życzy sobie badań. To kolejny powód, dla którego dobry wywiad z osobami z otoczenia pacjenta jest niezbędny.

W odróżnieniu od innych form otępienia szybkość psychomotoryczna, zdolność chodzenia i trzymania moczu utrzymują się przez długi czas. Badanie neurologiczne jest na początku zwykle w normie, z wyjątkiem hiposmii, która często pojawia się już na początku choroby. Nawiasem mówiąc, hiposmia jest czułym, ale niezbyt swoistym klinicznym objawem otępienia typu Alzheimer, ponieważ występuje również wcześniej w innych chorobach neurodegeneracyjnych, takich jak zespół parkinsonowski. Pozapiramidowe objawy ruchowe i mioklonie korowe są możliwe w zaawansowanych stadiach. W typowym otępieniu alzheimerowskim układ wzrokowy pozostaje najczęściej nienaruszony.

Częste są współwystępujące choroby psychiczne, takie jak depresja, lęki i urojenia (np. bycie okradzionym), więc powinno się o nie konkretnie dopytywać i leczyć objawowo. Mogą wystąpić zarówno niespokojne wędrowki, jak i obniżenie napedu. Często jest zaburzenie rytmu dnia i nocy.

INFORMACJE DLA PACJENTA

Krewni powinni być z wyprzedzeniem informowani o możliwych zmianach zachowania u osób z otępieniem (lęk, paranoja, zaburzenie rytmu dnia i nocy, skłonność do wędrowania itp.). Chory nie jest temu „winien” i nie może wpływać na takie zachowanie. Również w życiu codziennym nie pomagają stałe zwracanie pacjentowi uwagi na oczywiste „błędy w rozumowaniu” i ich poprawianie. Dyskusja kręci się w kółko, następuje zaniepokojenie chorego lub agresja.

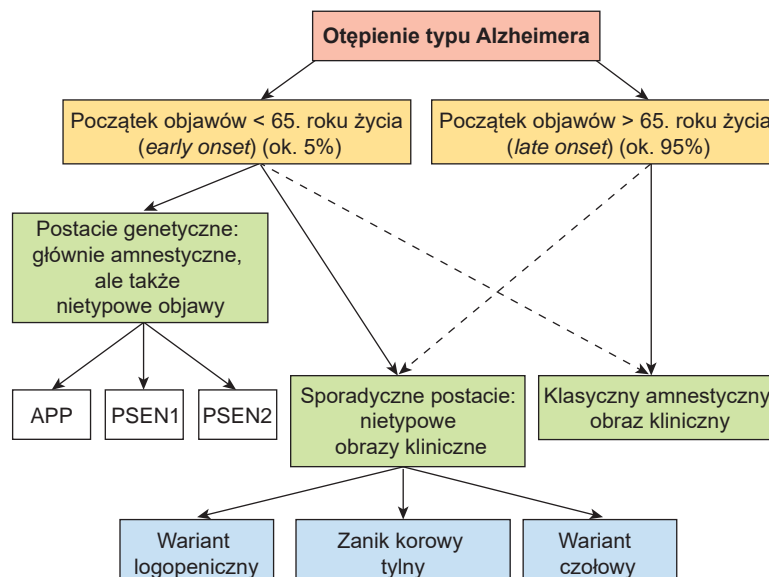
4.3.5 Napady padaczkowe w otępieniu typu Alzheimer

Napady padaczkowe występują u 10–20% pacjentów, szczególnie w późniejszym stadium choroby. Nieco częściej występują napady padaczkowe u młodych pacjentów z chorobą Alzheimer i znacznie częściej u pacjentów z zespołem Downa. Zazwyczaj chorzy dobrze reagują na leki przeciwdrgawkowe w małych dawkach. Na podstawie danych wynikających z doświadczeń na zwierzętach i profilu interakcji preferowany jest lewetyracetam. Jednak lewetyracetam nierzadko powoduje psychiatryczne działania uboczne. Alternatywnie można w tym przypadku lub w przypadku depresji zastosować lamotryginę, ale musi być ona dawkowana bardzo powoli.

Napady mogą być uogólnione toniczno-kloniczne, ale często są ogniskowe bez zaburzeń motorycznych, przeważnie z zaburzeniem świadomości. Mogą wyrażać się w sekundowych „nieobecnościach” lub zwiększonych splątaniach, zahamowaniach mowy bądź wrażliwych reakcjach. Epizody te są często nierozpoznane, a nieleczone mogą przyspieszyć pogorszenie funkcji poznawczych. Pacjenci z widocznymi fluktuacjami poznawczymi, epizodami amnezijnymi i gwałtownym pogorszeniem funkcji poznawczych powinni być skierowani na EEG.

4.3.6 Warianty choroby Alzheimer

Oprócz opisanego powyżej typowego obrazu choroby Alzheimer istnieje kilka wariantów klinicznych (> ryc. 4.5). Obejmują one nietypowe obszary mózgu i są częstsze w przedstarczej manifestacji choroby. Jednak wraz z postępem choroby często rozwija się typowe otępienie alzheimerowskie.



Ryc. 4.5 Oprócz typowej postaci starczej i postaci genetycznych istnieją kliniczne warianty otępienia typu Alzheimer. Wszystkie te warianty mają tę wspólną cechę, że występują częściej u osób wcześniej dotkniętych chorobą. Jednak u młodszych pacjentów występuje także typowy przebieg choroby Alzheimer a na odwrót – warianty u starszych pacjentów (linie przerywane) [L143].