

Objawy neurobehawioralne we wczesnych postaciach otępień typu Alzheimer'a i naczyniopochodnych

Neurobehavioral manifestation in early period of Alzheimer Disease and Vascular Dementia

Mariola Bidzan¹, Leszek Bidzan²

¹ Instytut Psychologii Uniwersytetu Gdańskiego
Dyrektor: prof. dr hab. M. Bidzan

² Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego
Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik: prof. dr hab. n. med. L. Bidzan

Summary

Introduction. AD and VD are preceded by a preclinical stage. Small but tangible cognitive impairments sometimes occur many years before the onset and diagnosis of dementia. The ongoing degenerative process can be conducive to behavioural and psychological symptoms.

Aim. The aim of the study was to investigate the rates of neurobehavioral symptoms in the preclinical stages of AD and VD. **Methods:** Two hundred and ninety one residents of nursing homes were included in the study. Participants of the study did not display symptoms of dementia in accordance with DSM IV criteria and obtained at least 24 points on the MMSE scale and were on the first or second level of the Global Deterioration Scale. Participants were screened for behavioural and psychological symptoms with the NPI – NH scale, while their cognitive functioning was evaluated by means of the ADAS-cog. Participants of the study were evaluated with the MMSE scale annually. Participants who obtained less than 24 points on the MMSE scale were evaluated by a senior psychiatrist. Diagnosis of dementia was done on the basis of DSM criteria. Alzheimer's Disease was diagnosed on the basis of NINCDS-ADRDA criteria and vascular dementia on the NINDS-AIREN criteria. The study was carried out over a period of seven consecutive years.

Results. A hundred and fifty people were included in the final analysis – in 111 of them were found not to be afflicted with dementia, 25 were found to have AD and in 14 VD was diagnosed. The control group differed from the AD and VD group with respect to the initial level of cognitive impairment (ADAS-cog) and the intensity of behavioural and psychological symptoms (NPI – NH scale). Particular items of the NPI – NH scale differentiated the two groups to a different degree. In people with AD the greatest differences were observed with respect to agitation/aggression, mood swings, irritability/emotional lability and the rates of anxiety. People with VD, similarly to people with AD, significantly differed from the control group with respect to mood disorders and irritability/emotional lability, as well as disinhibition and anxiety. People with VD were found not have high rates of agitation/aggression. In the AD group, the shorter the period between the evaluation with the NPI-NH scale and

the diagnosis of AD was the greater the rates of agitation/aggression, anxiety, and elevated mood/euphoria were.

Conclusion. In preclinical stages of both AD and VD behavioural and psychological symptoms occur very frequently. The closer the diagnosis of dementia is the greater the possibility of behavioural and psychological symptoms occurring, especially in AD.

Słowa kluczowe: objawy poznawcze, agresja, depresja

Key words: cognitive symptoms, aggression, depression

Wstęp

W przebiegu procesów otępiennych zmiany neuropatologiczne znacznie wyprzedzają pojawienie się typowych objawów klinicznych [1, 2]. Mózg stosunkowo długo może skutecznie kompensować pogłębiające się zmiany, co umożliwi prawidłowe funkcjonowanie osoby dotkniętej tym procesem [3, 4]. W znacznej części procesów demencyjnych występuje okres przedkliniczny, w którym pojawia się wiele zaburzeń związanych nie tylko ze sferą poznawczą [5]. Choć więcej uwagi poświęcono dotychczas okresom poprzedzającym pełnoobjawowe postaci choroby Alzheimera (Alzheimer disease – AD), to prawdopodobnie różne formy otępienia naczyniopochodnego (vascular dementia – VD) również poprzedzone są wieloletnim okresem przedklinicznym [6–9].

W klinicznych postaciach otępień do typowych objawów, obok zaburzeń sfery poznawczej, należą tzw. zaburzenia pozapoznawcze, w piśmiennictwie nazywane też zaburzeniami neuropsychiatrycznymi [10], których natężenie różni się w zależności od stopnia zaawansowania zmian zwyrodnieniowych [11, 12].

Zajęcie w okresie przedklinicznym wielu istotnych obszarów, a w szczególności środkowej części płatów skroniowych, hipokampa oraz jądra podstawnego Meynerta i miejsca sinawego, zwłaszcza w AD [13, 14], pozwala przypuszczać, że również w tym okresie może wystąpić wiele zaburzeń psychopatologicznych. Bliższe poznanie zaburzeń neuropsychiatrycznych w okresach przedklinicznych może mieć istotną wartość diagnostyczną.

Prezentowane badania stanowią rozwinięcie wcześniej publikowanych, jednak opartych na krótszym okresie obserwacji i wykorzystujących inne metody pomiaru zaburzeń psychopatologicznych.

Celem badań była ocena występowania objawów neuropsychiatrycznych w okresie przedklinicznym AD i VD.

Metoda

Populacją wyjściową byli mieszkańcy ($n = 345$) dwóch ośrodków opiekuńczych na terenie gminy Gdynia. Badanych kwalifikowano w oparciu o następujące kryteria: zgoda na udział w badaniu, wiek powyżej 55 lat, uzyskanie pierwszego (bez zaburzeń funkcji poznawczych) lub drugiego (nieznaczne zaburzenia funkcji poznawczych) stopnia według skali Global Deterioration Scale (GDS) Reisberga i wsp. [15], uzyskanie w badaniu za pomocą Mini Mental State Examination (MMSE) [16] 24 i więcej punktów. Stosowano skalę MMSE bez poprawki na wiek i wykształcenie.

Do kryteriów wyłączających należało rozpoznanie zespołu otępiennego według DSM-IV niezależnie od etiologii, uzyskanie w badaniu skalą GDS trzeciego i wyższego poziomu, obecność w chwili badania lub w wywiadzie jednej z następujących chorób: choroby afektywnej, schizofrenii, alkoholizmu, uzależnienia od leków lub środków odurzających, padaczki, choroby Parkinsona, upośledzenia umysłowego, zaburzeń świadomości; obecność w chwili badania zaburzeń świadomości, schorzenia narządu ruchu, wzroku lub słuchu istotnie utrudniających wykonywanie poleceń i procedur zawartych w stosowanych skalach klinicznych; inne poważne schorzenia somatyczne, zwłaszcza w fazie dekompensacji; przyjmowanie leków psychotropowych przez przynajmniej 7 dni w ciągu 30 dni poprzedzających badanie lub każde przyjęcie w ciągu 14 dni poprzedzających badanie.

Do badania zakwalifikowano 291 osób (224 kobiety i 67 mężczyzn; średnia wieku: 75, 54).

Ocenę funkcji poznawczych u włączonych do badań pacjentów wykonano w oparciu o Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) [17]. W badaniach posługiwano się 11-elementową podskalą oceniającą funkcje poznawcze (ADAS-kog), tj. jakością mowy, rozumienie języka mówionego, zapamiętywanie instrukcji testu, trudności ze znalezieniem właściwych słów w wypowiedziach spontanicznych, rozumienie poleceń, nazywanie przedmiotów i palców ręki, odwzorowywanie figur, czynności ideomotoryczne, orientacja, zapamiętywanie słów, rozpoznawanie słów. Wynik części kognitywnej mieści się w zakresie od 0 do 70 pkt, gdzie 0 oznacza brak jakichkolwiek trudności, a 70 – głębokie otępienie.

Ocenę nasilenia objawów pozapoznawczych przeprowadzono w oparciu o Inwentarz Neuropsychiatryczny (NPI) – wersja dla domów opieki (Neuropsychiatric Inventory – Nursing Home Version) opracowany przez Cummingsa i wsp. [18, 19]. Inwentarz w tej wersji zawiera ocenę 12 kategorii (tab. 1). Dla każdego stwierdzonego zaburzenia dokonuje się oceny jego częstotliwości w czterostopniowej skali (1 – sporadycznie, 4 – bardzo często) i głębokości (nasilenia) zaburzeń w skali trzystopniowej (1 – łagodne, 3 – głębokie). Niektóre wersje skali zawierają jeszcze ocenę wpływu stwierdzanych zaburzeń na otoczenie (dokuczliwość), której nie analizowano w prezentowanych badaniach. W ocenie rzetelności i trafności NPI uzyskała wysokie wartości [19].

Następnie za pomocą skali MMSE corocznie (w okresie maj–sierpień) badano osoby włączone do programu. Osoby, które uzyskały w badaniu MMSE mniej niż 24 punkty, ocenianie były przez specjalistę psychiatrę, który rozpoznawał bądź wykluczał otępienie. Rozpoznanie otępienia stawiano w oparciu o kryteria DSM [20]. W przypadku jego stwierdzenia przeprowadzono dalsze badania, w tym laboratoryjne, zmierzające do ustalenia etiologii procesu otępiennego. Chorobę Alzheimera rozpoznawano na podstawie kryteriów NINCDS-ADRDA [21], VD w oparciu o kryteria NINDS-AIREN [22]. Dodatkowo w trakcie postępowania diagnostycznego wykonywano badanie Skalą Niedokrwienną Hachinskiego i wsp. [23]. Uzyskany wynik, równy lub wyższy od 4 punktów, wykluczał rozpoznanie choroby Alzheimera. Osoby, które uzyskały 4 i więcej punktów w Skali Niedokrwienną i nie spełniały kryteriów NINDS-AIREN, zaliczono do kategorii „otępienia o nieustalonej etiologii” i wyłączono z dalszej analizy. Z badań dodatkowych za niezbędne w procesie diagnostycznym

uznano wykonanie tomografii komputerowej lub jądrowego rezonansu magnetycznego, oznaczenie podstawowych parametrów biochemicznych (poziom we krwi kreatyniny, glukozy, aminotransferaz, elektrolitów), badanie morfologii krwi (z rozmazem), odczyn USR i badanie ogólne moczu. Ponadto, w przypadku obecności objawów klinicznych lub odchyień w badaniach laboratoryjnych mogących sugerować niedobór witaminy B₁₂ lub dysfunkcje gruczołu tarczowego, wykonano dodatkowo oznaczenie poziomu witaminy B₁₂ lub tyroksyny i trójiodotyroniny.

Obserwację prowadzono przez siedem kolejnych lat. W siódmym roku obserwacji wszystkie osoby nadal uczestniczące w obserwacji, niezależnie od wyniku uzyskanego w badaniu MMSE, zostały ponownie ocenione przez specjalistę psychiatrę.

Badanie za pomocą NPI-NH i GDS wykonywane było przez specjalistę psychiatrę, natomiast pracownicy socjalni i personel pielęgniarstwa zatrudniony w ośrodkach opiekuńczych, gdzie przebywały osoby badane, dokonywali oceny stanu podopiecznych na podstawie MMSE oraz byli źródłem informacji o badanych niezbędnych do zastosowania skali NPI-NH. Badanie skalą ADAS-kog wykonywał psycholog kliniczny.

Do weryfikacji statystycznej otrzymanych wyników zastosowano test dla dwóch średnich niezależnych oraz wyznaczono współczynniki korelacji Spearmana. Dla wszystkich stosowanych testów statystycznych przyjęty poziom istotności (p) wynosił 0,05. Wyniki testów, dla których poziom istotności był równy lub mniejszy od 0,05 ($p < 0,05$ lub $p = 0,05$), uznano za istotne, a pozostałe ($p > 0,05$) za nieistotne. Przyjęto przedział dwustronny. Ponadto w celu zweryfikowania założenia o rozkładzie normalnym badanej cechy w zbiorowości generalnej (przy wykonywaniu testów dla dwóch średnich) posługiwano się testem zgodności Chi², a założenia o równości wariancji weryfikowano testem dla dwóch wariancji.

Wyniki

Z łącznej liczby 291 osób zakwalifikowanych do badania, po siedmioletniej obserwacji do ostatecznej analizy zakwalifikowano 150 osób (115 kobiet i 35 mężczyzn), średnia wieku: 73,30; SD = 8,97; ADAS-kog: 6,22, SD = 3,03; NPI-NH: 20,41, SD = 12,73. Osoby włączone do końcowej analizy spełniały następujące warunki (podane wyniki odnoszą się do badania wyjściowego):

- grupa kontrolna – wykluczenie rozpoznania otępienia w badaniu w siódmym roku obserwacji, $n = 111$ (kobiet: 88, mężczyzn: 23), średnia wieku: 72,69, SD = 8,92; wynik w skali ADAS-kog: 5,25, SD = 2,73; wynik w skali NPI-NH: 18,08, SD = 12,43
- grupa z AD i VD – rozpoznanie otępienia w chorobie Alzheimera lub naczynio-pochodnego na każdym etapie badania, $n = 39$ (kobiet: 27, mężczyzn: 12), średnia wieku: 75,03; SD = 9,02; wynik w skali ADAS-kog: 8,97; SD = 1,98; wynik w skali NPI-NH: 27,05; SD = 11,31; w tym AD: $n = 25$ (kobiet: 18, mężczyzn: 7), średnia wieku: 76,12; SD = 8,50; wynik w skali ADAS-kog: 9,16, SD = 2,10; wynik w skali NPI-NH: 26,84, SD = 11,80; w tym VD: $n = 14$ (kobiet: 9, mężczyzn: 5), średnia wieku: 73,07, SD = 9,90; wynik w skali ADAS-kog: 8,64; SD = 1,78; wynik w skali NPI-NH: 27,43; SD = 10,78.

Tabela 1 przedstawia analizowane zmienne w grupie kontrolnej i u osób z rozpoznaną w trakcie obserwacji AD oraz VD.

Tabela 1. Średnie wartości wieku, skali ADAS-kog oraz skali NPI-NH uzyskane w badaniu wyjściowym w grupie kontrolnej i grupie AD oraz VD (test dla dwóch średnich niezależnych)

	Grupa kontrolna średnia n = 111	Grupa z AD średnia n = 25	Grupa z VD średnia n = 14
Wiek (ocena wyjściowa)	72,69	76,12	73,07
ADAS	5,25	9,16*	8,64*
NPI-NH:			
A. UROJENIA			
Częstotliwość	0,43	0,40	0,29
Nasilenie	0,41	0,36	0,21
Częstotliwość x nasilenie	0,41	0,36	0,21
B. HALUCYNACJE			
Częstotliwość	0,13	0,12	0,14
Nasilenie	0,13	0,12	0,21
Częstotliwość x nasilenie	0,13	0,12	0,21
C. POBUDZENIE/AGRESJA			
Częstotliwość	0,32	0,64*	0,36
Nasilenie	0,29	0,68*	0,36
Częstotliwość x nasilenie	0,32	1,04*	0,50
D. DEPRESJA/DYSFORIA			
Częstotliwość	0,60	1,08*	1,29*
Nasilenie	0,53	0,92*	1,50*
Częstotliwość x nasilenie	0,71	1,68*	2,71*
E. NIEPOKÓJ			
Częstotliwość	0,61	1,00*	1,00*
Nasilenie	0,52	0,80	1,29*
Częstotliwość x nasilenie	0,67	1,16*	1,79*
F. PODNIESIENIE NASTROJU/EUFORIA			
Częstotliwość	0,33	0,36	0,21
Nasilenie	0,33	0,36	0,14
Częstotliwość x nasilenie	0,37	0,40	0,14
G. APATIA/OBOJĘTNOŚĆ			
Częstotliwość	0,98	1,12	1,07

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Nasilenie	0,80	0,80	0,79
Częstotliwość x nasilenie	1,36	1,48	1,50
H. ROZHAMOWANIE			
Częstotliwość	0,28	0,28	0,64*
Nasilenie	0,23	0,28#	0,93#
Częstotliwość x nasilenie, p = 0,052)	0,39	0,40	1,29*
I. DRAŻLIWOŚĆ/CHWIEJNOŚĆ EMOCJONALNA			
Częstotliwość	0,67	1,12*	1,07*
Nasilenie	0,89	1,32*	1,43*
Częstotliwość x nasilenie	1,07	2,24*	2,43*
J. NIENORMALNE ZACHOWANIE MOTORYCZNE			
Częstotliwość	0,14	0,16	0,14
Nasilenie	0,22	0,24	0,21
Częstotliwość x nasilenie	0,22	0,24	0,21
K. ZABURZENIA SNU I ZACHOWAŃ NOCNYCH			
Częstotliwość	0,76	1,16	0,64
Nasilenie	0,89	1,40	0,79
Częstotliwość x nasilenie	1,70	2,76	1,29
L. ZABURZENIA APETYTU I JEDZENIA			
Częstotliwość	0,07	0,08	0,14
Nasilenie	0,07	0,08	0,14
Częstotliwość x nasilenie	0,07	0,08	0,14
NPI-NH total	18,08	26,84*	27,43*

* istotne statystycznie różnice w odniesieniu do grupy kontrolnej

istotne statystycznie różnice między grupą z AD i VD

Wiek nie był czynnikiem dyskryminującym ($p = 0,08$ dla AD i $p = 0,32$ dla VD), natomiast grupa kontrolna różniła się od grupy z AD i VD wyjściowym poziomem zaburzeń poznawczych (skala ADAS-kog) oraz nasileniem objawów pozapoznawczych. Poszczególne elementy skali NPI-NH w niejednakowym stopniu różnicowały obydwie grupy. U osób z AD największe różnice obserwowano w odniesieniu do pobudzenia/agresji, zaburzeń nastroju, drażliwości/chwiejności emocjonalnej oraz częstości występowania niepokoju. Osoby z VD, podobnie jak w przypadku AD, istotnie różnicowały z grupą kontrolną zaburzenia nastroju oraz drażliwość/chwiejność emocjonalna, a jeszcze ponadto rozhamowanie oraz niepokój zarówno w odniesieniu do częstotliwości, jak i nasilenia. Natomiast w przeciwieństwie do grupy z AD, u osób z VD nie obserwowano większego nasilenia pobudzenia/agresji. Bezpośrednie porównanie grup z AD i VD wskazuje na różnice jedynie w odniesieniu do nasilenia

rozhamowania. Kilka innych zmiennych wykazuje tendencję do różnicowania postaci otępień: nasilenie depresji/dysforii ($p = 0,09$), nasilenie niepokoju ($p = 0,08$).

Coroczna ocena za pomocą skali MMSE umożliwiała diagnozowanie nowych przypadków otępień. Wśród rozpoznań AD ($n = 25$) w pierwszym roku stwierdzono 3 przypadki zachorowań, w drugim 2, w trzecim 5, czwartym 4, piątym 5, szóstym 4, a w trakcie badania końcowego 2 przypadki. W grupie z VD w pierwszym roku stwierdzono 2 przypadki zachorowań, drugim 1, trzecim 3, czwartym 2, piątym 3, szóstym 2 i siódmym 1 przypadek.

Z uwagi na postulowany związek objawów neuropsychiatrycznych z prawdopodobnym nasileniem procesu zwyrodnieniowego bezpośrednio poprzedzającego początek kliniczny choroby, poszukiwano związku nasilenia psychopatologii ocenionej skalą NPI-NH w badaniu wyjściowym z rokiem zachorowania po włączeniu do obserwacji.

W tabeli 2 zebrano wartości korelacji Spearmana skali NPI-NH z okresem (w latach) pomiędzy przeprowadzonym badaniem a rozpoznaniem otępień. Przedstawiono jedynie te kategorie, w których częstotliwość lub nasilenie osiągnęły wartość istotną statystycznie. U osób z AD zależności dotyczyły wyniku ogólnego skali oraz trzech kategorii: pobudzenia/agresji, niepokoju oraz podniesienia nastroju/euforii. Wszystkie zależności miały kierunek ujemny, co oznacza, że im bliższe jest rozpoznanie otępień, tym nasilanie się zaburzeń otępiennych jest większe. W grupie VD nie stwierdzono zależności istotnych statystycznie.

Tabela 2. Wybrane współczynniki korelacji Spearmana skali NPI-NH z okresem (w latach) pomiędzy przeprowadzonym badaniem (ocena wyjściowa) a rozpoznaniem otępień

	R	poziom p
	rok zachorowania	
C. POBUDZENIE/AGRESJA		
Częstotliwość	-0,43	0,03*
Nasilenie	-0,40	0,05*
E. NIEPOKÓJ		
Częstotliwość	-0,42	0,04*
Nasilenie	-0,36	0,08
F. PODNIESIENIE NASTROJU/EUFORIA		
Częstotliwość	-0,47	0,02*
Nasilenie	-0,42	0,03*
NPI suma	-0,55	0,00*

* istotne statystycznie różnice

Omówienie

Zarówno otępień w AD, jak i większość postaci VD są poprzedzone niekiedy wieloletnim okresem przedklinicznym [1–9]. Toczące się mechanizmy zwyrodnienia

niowe usposabiają do pojawiania się wielu objawów. Dotychczas największą uwagę w prowadzonych badaniach poświęcano zaburzeniom funkcji poznawczych. Obserwacje longitudinalne wskazały na zaburzenia wielu funkcji poznawczych, np. pamięci epizodycznej, funkcji wykonawczych, uwagi, fluencji słownej, funkcji wzrokowo-przestrzennych, jako najwcześniej ujawniające się w przebiegu demencji. Więcej badań poświęcono AD, jednak istnieją dowody, że również zaburzenia funkcji poznawczych wyraźnie poprzedzają rozpoznanie VD [6]. Wskazuje się na znaczne podobieństwa w zakresie zaburzeń funkcji poznawczych pomiędzy AD i VD [8]. Z drugiej strony, odmiennosc procesów zaangażowanych w AD i VD każe przypuszczać, że profil zaburzeń może wykazywać też pewną swoistość dla każdej z postaci otępienia. Niektóre dane wskazują, że w AD dochodzi do głębszego upośledzenia pamięci epizodycznej, natomiast w VD bardziej dotknięta tym procesem jest z kolei pamięć semantyczna, funkcje wykonawcze oraz funkcje wzrokowo-przestrzenne [24]. Osoby z VD wykazują większe trudności w wykonywaniu zadań, u podłoża których leżą mechanizmy związane ze strukturami czołowymi oraz podkorowymi. Natomiast w przebiegu AD bardziej zaznaczone będzie upośledzenie w wykonywaniu testów oceniających zdolności językowe oraz funkcje pamięci [25]. W badanej grupie zaburzenia funkcji poznawczych oceniane skalą ADAS-kog były większe w okresach przedklinicznych AD i VD, przy czym nie notowano różnic pomiędzy postaciami otępienia.

Zajęcie we wczesnych fazach rozwoju otępienia wielu struktur ważnych dla funkcjonowania układów neurotransmisyjnych mózgu może sprzyjać pojawianiu się wielu zaburzeń pozapoznawczych [26, 27, 28], przy czym, podobnie jak w odniesieniu do funkcji poznawczych, można oczekiwać pewnej odmienności obrazu w AD i VD.

W przeprowadzonych badaniach w okresie przedklinicznym AD lub VD stwierdzono znamienne większe nasilenie objawów neuropsychiatrycznych. W publikacjach innych autorów podnoszono obecność w okresie przedklinicznym takich objawów, jak zaburzenia nastroju [28]. Wskazuje się też na wczesne pojawienie się apatii, drażliwości, zaburzeń koncentracji uwagi [29]. Wśród badanych w okresie przedklinicznym znacznie częściej występowały zaburzenia nastroju, niepokój oraz drażliwość i chwiejność emocjonalna. Dodatkowo w grupie z AD częściej pojawiały się zachowania agresywne. Niektórzy autorzy łączą obecność części z powyższych zaburzeń z dalszym przebiegiem otępienia. Pobudzenie może poprzedzać szybszą progresję zaburzeń poznawczych [30]. Wydaje się, że obecność większości z objawów neuropsychiatrycznych może świadczyć o gorszym rokowaniu w odniesieniu do funkcjonowania poznawczego [31, 32]. Więcej kontrowersji wzbudzają objawy depresji, które w niektórych badaniach łączyły się z dalszą, większą progresją [31], a w innych nie miały wpływu na rokowanie [33]. Wydaje się, że znaczenie objawów depresyjnych może być odmienne w AD i VD [34].

Trzeba zauważyć, że cytowane badania dotyczyły okresu klinicznego AD. Natomiast w prowadzonych badaniach obserwacja zaczyna się jeszcze przed ujawnieniem istotnych zaburzeń w funkcjonowaniu, a tym samym przed rozpoznaniem klinicznym otępienia. Jednak sam fakt rozpoznania klinicznego nie ma znaczenia dla mechanizmów, często już dawno obecnych i prowadzących do stopniowej destrukcji neuronalnej. Mechanizmy te, prowadząc do zmian neuropatologicznych, obecnych już

w okresie przedklinicznym, przyczyniają się do powstania zaburzeń pozapoznawczych. Ważna rola przypada uszkodzeniom układu neurotransmisji cholinergiczej w płatach skroniowych i czołowych [35, 36]. Gorman i wsp. [37] spostrzegli, że po podaniu jednego z inhibitorów acetylocholinesterazy – fizostygminy – u pacjentów otępiiałych dochodzi do redukcji zachowań agresywnych. Z kolei podanie skopolaminy nasila wrogie, niechętne zachowania u osób dotkniętych AD [38, 39]. Sunderland i wsp. [38] wykazali, że podanie skopolaminy nasila zaburzenia treści myślenia w AD. Badania nad zastosowaniem inhibitorów acetylocholinesterazy w próbach leczenia AD zwróciły uwagę na korzystny ich wpływ m.in. na niektóre z występujących objawów psychopatologicznych [40].

Różnice pomiędzy AD i VD w częstotliwości i nasileniu objawów neuropsychiatrycznych dotyczyły głównie rozhamowania, wyraźnie bardziej nasilonego w fazie przedklinicznej VD. Można to wiązać z większą patologią płatów czołowych w procesach naczyniowych. Pomimo braku potwierdzenia statystycznego, zachowania agresywne zdają się rzadsze we wczesnych fazach VD, natomiast objawy depresji/dysforii bardziej wyrażone. Byłoby to zbieżne z niektórymi wcześniejszymi pracami [34, 41, 42]. Z innych opracowań, jak się wydaje, wynika, że obecność niektórych z tych objawów, szczególnie zachowań agresywnych oraz zaburzeń psychotycznych, może być związana z większą progresją procesu otępiennego [43].

Na pojawianie się objawów neuropsychiatrycznych ma wpływ, oprócz lokalizacji zmian, również nasilenie zmian zwyrodnieniowych. Można pośrednio wnioskować, że im bliżej rozpoznania klinicznego otępienia, tym proces zwyrodnieniowy jest bardziej zaawansowany, a więc również niektóre z zaburzeń pozapoznawczych powinny być bardziej wyrażone. Uzyskane wyniki potwierdziły powyższe przypuszczenie dla niektórych objawów (pobudzenie, niepokój, euforia) wyłącznie w przypadku AD. Brak zależności dla grupy z VD może wprawdzie sugerować obecność odmiennych mechanizmów, ale bardziej prawdopodobnym tłumaczeniem jest zbyt mała liczebność grupy z VD.

W okresach bezpośrednio poprzedzających rozwój klinicznych postaci otępień może dochodzić do gwałtownego przyspieszenia procesu zwyrodnieniowego [44]. Zakłada się, że w AD ok. 3–4 lata przed rozpoznaniem otępienia dochodzi do wyraźnego przyspieszenia narastania zaburzeń poznawczych [45]. Być może nie tyle samo zaawansowanie procesu otępiennego, ile zmiana w dynamice narastania zaburzeń jest głównie odpowiedzialna za pojawienie się objawów neuropsychiatrycznych.

Niestety, na obecnym etapie analizy nie poddano ocenie dynamiki stopnia narastania zaburzeń poznawczych, co uniemożliwia pełną dyskusję obserwowanych zjawisk.

Zależność między postępującą destrukcją mózgu a zaburzeniami pozapoznawczymi nie jest zapewne prosta. Nie można bowiem umniejszać znaczenia czynników środowiskowych, których znaczenie może być szczególnie istotne we wczesnych okresach rozwoju otępienia. Najczęściej są to na tyle złożone zjawiska, że nie ma możliwości ich kwantyfikacji w badaniach. W obecnych badaniach oparto się na mieszkańcach domu opieki, co umożliwiło wyeliminowanie zapewne licznych, niekontrolowanych zmiennych środowiskowych.

Interpretacja uzyskanych wyników napotyka na istotne ograniczenia wskutek braku neuroobrazowego monitorowania zmian zwyrodnieniowych w obserwowanej grupie. Na wiarygodność uzyskanych wyników ma wpływ również liczebność grup z rozpoznaną AD i VD.

Wnioski

Pomimo niewątpliwych ograniczeń przeprowadzone badania wskazują, że w okresach przedklinicznych zarówno AD, jak i VD częściej występują objawy neuropsychiatryczne. Im bliżej rozpoznania otępienia, tym większa możliwość pojawienia się zaburzeń pozapoznawczych, zwłaszcza w AD.

Piśmiennictwo

1. Bookheimer SY, Strojwas MH, Cohen MS, Saunders AM, Pericak-Vance MA, Mazziotta JC i wsp. *Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease*. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 450–456.
2. Dickerson BC, Salat DH, Greve DN, Chua EF, Rand-Giovannetti E, Rentz DM i wsp. *Increased hippocampal activation in mild cognitive impairment compared to normal aging and AD*. Neurology 2005; 5: 404–411.
3. Durany N, Michel T, Kurt J, Cruz-Sanchez FF, Crevos-Navarro J, Riederer P. *Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 levels in Alzheimer's disease brains*. Int. J. Dev. Neurosci. 2000; 18: 807–813.
4. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino EZ i wsp. *The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function*. Cell 2003; 112: 257–269.
5. Waite LM, Broe GA, Grayson DA, Creasey H. *Preclinical syndromes predict dementia: the Sydney older persons study*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2001; 71(3): 296–302.
6. Bäckman L, Small BJ. *Cognitive deficits in preclinical Alzheimer's disease and vascular dementia: patterns of findings from the Kungsholmen Project*. Physiol. Behav. 2007; 10; 92(1–2): 80–86.
7. Holtmannspötter M, Peters N, Opherck C, Martin D, Herzog J, Brückmann H. *Diffusion magnetic resonance histograms as a surrogate marker and predictor of disease progression in CADASIL: a two-year follow-up study*. Stroke 2005; 36(12): 2559–2565.
8. Jones S, Laukka EJ, Small BJ, Fratiglioni L, Bäckman L. *A preclinical phase in vascular dementia: cognitive impairment three years before diagnosis*. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2004; 18(3–4): 233–239.
9. Laukka EJ, Jones S, Fratiglioni L, Bäckman L. *Cognitive functioning in preclinical vascular dementia: a 6-year follow-up*. Stroke 2004; 35(8): 1805–1809.
10. Cummings JL. *The neuropsychiatry of Alzheimer's disease and related dementias*. London: Martin Dunitz Ltd.; 2002.
11. Cohen-Mansfield J, Marx MS, Rosenthal AS. *Dementia and agitation in nursing home residents: how are they related?* Psychol. Aging. 1990; 5: 3–8.
12. Beck C, Frank L, Chumbler NR, O'Sullivan P, Vogelpohl TS, Rasin J. *Correlates of disruptive behavior in severely cognitively impaired nursing home residents*. Gerontologist 1998; 38: 189–198.
13. Braak H, Braak E. *Neuropathological staging of Alzheimer-related changes*. Neuropathologica 1991; 82: 259.

14. Bondareff W, Mountjoy CQ, Roth M. *Loss of neurons of origin of the adrenergic projection to cerebral cortex (nucleus locus ceruleus) in senile dementia*. Neurology 1982; 32: 164–168.
15. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. *The Global Deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia*. Am. J. Psychiatry 1982; 139: 1136–1139.
16. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. *Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. J. Psychiatr. Res. 1975; 12: 189–198.
17. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. *A new rating scale for Alzheimer's disease*. Am. J. Psychiatry 1984; 141: 1356–1364.
18. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. *The Neuropsychiatric Inventory. Comprehensive assessment of psychology in dementia*. Neurology 1994; 44: 2308–2314.
19. Wood S, Cummings JL, Hsu M-A, Barclay T, Wheatley MV, Yarema KT. *The use of the Neuropsychiatric Inventory in Nursing Home residents*. Am. J. Geriatr. Psychiatry 2000; 8: 75–83.
20. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Fourth edition. Washington, DC: APA; 1994.
21. Mc Khan G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health Services Task Force on Alzheimer's disease*. Neurology 1984; 34: 939.
22. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH i wsp. *Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop*. Neurology 1993; 43(2): 250–260.
23. Hachinski VC. *Multi-infarct dementia: a cause of mental deterioration in the elderly*. Lancet 1974; 2: 207–209.
24. Graham NL, Emery T, Hodges JR. *Distinctive cognitive profiles in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2004; 75(1): 61–71.
25. Kertesz A, Clydesdale S. *Neuropsychological deficits in vascular dementia vs Alzheimer's disease. Frontal lobe deficits prominent in vascular dementia*. Arch. Neurol. 1994; 51(12): 1226–1231.
26. Berg L, Morris C. *Diagnosis*. W: Terry RD, Katzman R, Bick L. red. *Alzheimer disease*. New York: Raven Press Ltd. s. 9–25.
27. Reding M, Haycox J, Blass J. *Depression in patients referred to a dementia clinic: a three-year prospective study*. Arch. Neurol. 1985; 42: 894–896.
28. Wilson RS, Barnes LL, Mendes de Leon CF, Aggarwal NT, Schneider JS, Bach J i wsp. *Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons*. Neurology 2002; 59: 364–370.
29. Devanand DP. *The interrelations between psychosis, behavioral disturbance, and depression in Alzheimer disease*. Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 1999; 13(supl. 2): S3–S8.
30. Moritz DJ, Fox PJ, Luscombe FA, Kraemer HC. *Neurological and psychiatric predictors of mortality in patients with Alzheimer disease in California*. Arch. Neurol. 1997; 54: 878–885.
31. Burns A, Lewis G, Jacoby R, Levy R. *Factors affecting survival in Alzheimer's disease*. Psychol. Med. 1991; 21: 363–370.
32. Jagger C, Clarke M, Stone A. *Predictors of survival with Alzheimer's disease: a community-based study*. Psychol. Med. 1995; 25: 171–177.
33. Lopez OL, Boller F, Becker JT, Miller M, Reynolds CF. *Alzheimer's disease and depression: neuropsychological impairment and progression of the illness*. Am. J. Psychiatry 1990; 147: 855–860.
34. Rockwood K, Moorhouse PK, Song X, MacKnight C, Gauthier S, Kertesz A i wsp. *Consortium to Investigate Vascular Impairment of Cognition (CIVIC) Cohort. Disease progression in vascular cognitive impairment: cognitive, functional and behavioural outcomes in the Consortium*

- to Investigate Vascular Impairment of Cognition (CIVIC) cohort study.* J. Neurol. Sci. 2007; 252(2): 106–112.
35. Crook T, Petrie W, Wells C, Massari-DC. *Effects of phosphatidylserine in Alzheimer's disease.* Psychopharmacol. Bull. 1992; 28(1): 61–66.
 36. Cummings JL, Back C. *The cholinergic hypothesis of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease.* Am. J. Geriatr. Psychiatry 1998; 6: S64–S78.
 37. Gorman DG, Read S, Cummings JL. *Cholinergic therapy of behavioral disturbances in Alzheimer's disease.* Neuropsychiatr. Neuropsychol. Behav. Neurol. 1993; 6: 229–234.
 38. Sunderland T, Tariot PN, Cohen RM. *Anticholinergic sensitivity in patients with dementia of the Alzheimer type and age-matched controls.* Arch. Gen. Psychiatry 1987; 44: 418–426.
 39. Sunderland T, Tariot PN, Newhouse PA. *Differential responsiveness of mood, behavior, and cognition to cholinergic agents in the elderly neuropsychiatric populations.* Brain Res. Rev. 1988; 13: 371–389.
 40. Gauthier S, Bouchard R, Lamontagne A. *Tetrahydroaminoacridine-lecithin combination treatment in patients with intermediate-stage Alzheimer's disease: results of a Canadian double-blind, cross-over, multicenter study.* N. Engl. J. Med. 1990; 322: 1272–1276.
 41. Chiu MJ, Chen TF, Yip PK, Hua MS, Tang LY. *Behavioral and psychologic symptoms in different types of dementia.* J. Formos. Med. Assoc. 2006; 105(7): 556–562.
 42. O'Brien J. *Behavioral symptoms in vascular cognitive impairment and vascular dementia.* Int. Psychogeriatr. 2003; 15(supl. 1): 133–138.
 43. Bidzan L, Bidzan M, Pačalska M. *Aggressive and impulsive behavior in Alzheimer's disease and progression of dementia.* Med. Sci. Monit. 2012; 18(3): 190–197.
 44. Backman L, Small B, Fratiglioni L. *Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease.* Brain 2001; 124: 96–102.
 45. Hall CB, Ying J, Kuo L, Sliwinski M, Buschke H, Katz M i wsp. *Estimation of bivariate measurements having different change points, with application to cognitive ageing.* Stat. Med. 2001; 30: 3695–3714.

Adres: Mariola Bidzan,
Instytut Psychologii UG
80-952 Gdańsk, ul. Bażyńskiego 4,
e-mail: mariola.bidzan@ug.edu.pl

Otrzymano: 1.08.2013
Zrecenzowano: 4.09.2013
Otrzymano po poprawie: 21.10.2013
Przyjęto do druku: 4.2.2014