

Objawy psychopatologiczne fazy przedklinicznej choroby Alzheimera

The psychopathological symptoms of the preclinical stages of Alzheimer disease

Leszek Bidzan

Z II Kliniki Chorób Psychiczych AM w Gdańsku
Kierownik: prof. dr hab. med. A. Bilikiewicz

Z przeprowadzonych pięcioletnich badań prospektywnych wynika, że okres przedkliniczny choroby Alzheimera związany jest z nasileniem się zaburzeń psychopatologicznych, nie stwierdzono jednak objawu, który byłby patognomiczny dla fazy przedklinicznej chA.

The conducted 5 –year prospective studies suggest that the preclinical period of Alzheimer disease is connected with intensification of psychopathological disturbances. But no symptom has been observed that would be pathognomic for the preclinical phase of DAT.

choroba Alzheimera
faza przedkliniczna
objawy psychopatologiczne

Alzheimer disease
preclinical period
psychopathological symptoms

Powszechnie przyjmuje się, że do pierwszych objawów pojawiających się w okresie przedklinicznym choroby Alzheimera (chA) należą zaburzenia pamięci, co związane jest z uszkodzeniem przyśrodkowych struktur skroniowych, a zwłaszcza hipokampa [1, 2, 3]. Problemy z pamięcią zwykle zgłaszane są przez samych chorych [4]. Jednak zaburzenia funkcji pamięci, a zwłaszcza zapamiętywania, są często stwierdzanymi objawami u ludzi w wieku podeszłym i mogą być zarówno zapowiedzią chA, jak i wynikiem depresji, zaburzeń nerwicowych, choroby somatycznej (i związanego z nią leczenia). Osobną kategorię stanowi tzw. skojarzone z wiekiem osłabienie pamięci (Age-Associated Memory Impairment – AAMI, który to stan uważany jest przez większość badaczy za czynnik ryzyka chA [5]. W badaniach Rubina i wsp. [6] oraz Flickera i wsp. [5] ujawniono, że u osób przejawiających łagodny deficyt w zakresie funkcji poznawczych po kilku latach częściej stwierdza się przypadki chA. W otępieniu Alzheimera podkreśla się szczególne znaczenie diagnostyczne stwierdzanych zaburzeń pamięci bezpośredniej i związane z tym wrażenie roztargnienia [1]. Na podstawie badań

neuropsychologicznych ustalono, że do najbardziej typowych objawów spotykanych już w fazie przedklinicznej chA należą zaburzenia związane z:

- odroczone przypominanie sobie (odtworzeniem) (delayed recal)
- sprawnością semantyczną
- odwzorowywaniem kształtów geometrycznych
- orientacją przestrzenną.

Pogorszenie się funkcji pamięci i intelektu oraz tzw. ogniskowych funkcji psychicznych stanowi istotę klinicznego obrazu otępienia, jednak poza zaburzeniami sfery poznawczej w okresie przedklinicznym chA często pojawiają się również inne objawy psychopatologiczne. W piśmiennictwie istnieją pojedyncze doniesienia traktujące o objawach psychopatologicznych pozapoznawczych, poprzedzających kliniczne postaci otępień. Zwraca się uwagę, że pojawienie się obniżonego nastroju, objawów psychotycznych lub zaburzeń zachowania może zwiastować zbliżający się proces otępienny. Więcej uwagi poświęcono objawom depresyjnym. W badaniach Redinga i wsp. [7] stwierdzono, że aż w 57% przypadków chA była poprzedzona przez zaburzenia depresyjne. Szczególnie stany depresyjne połączone z zaburzeniami poznawczymi związane mają być ze znacznym ryzykiem wystąpienia otępienia, zwłaszcza wówczas, kiedy zaburzenia te pojawiły się w trakcie pierwszego w życiu epizodu depresyjnego [1, 8].

Niektórzy badacze wskazują na tzw. neurasteniczne początki otępień, gdzie w fazie przedklinicznej dominuje apatia, drażliwość, niepokój. Czasami, zanim pojawią się typowe objawy zespołu otępiennego, dochodzi do niekorzystnych zmian osobowości poprzez narastanie takich cech, jak drażliwość, wybuchowość, podejrzliwość.

Istotnym utrudnieniem w ocenie obrazu psychopatologicznego fazy przedklinicznej chA jest opieranie większości badań na analizie retrospektywnej, która w odniesieniu do oceny stanu psychicznego zawsze jest niewystarczająca, a często nawet myląca. Niewiele jest doniesień opisujących fazę przedkliniczną chA, opartych na badaniach longitudinalnych. Zwłaszcza odczuwa się niedostatek badań poświęconych ocenie stanu psychicznego poprzedzającego rozwój otępienia metodą umożliwiającą kwantyfikację objawów psychopatologicznych.

Celem podjętych badań, opartych na wieloletniej obserwacji grupy osób w wieku emerytalnym, było określenie typowych dla fazy przedklinicznej otępienia typu Alzheimera objawów psychopatologicznych.

Metoda

Populacją wyjściową były wszystkie osoby (n = 345) przebywające w dniu 1 lipca 1993 roku w dwóch trójmiejskich ośrodkach opiekuńczych. Badanych kwalifikowano według następujących kryteriów:

Kryteria włączające

- zgoda na udział w badaniu
- wiek powyżej 55 lat
- uzyskanie pierwszego (bez zaburzeń funkcji poznawczych) lub drugiego (nieznaczne zaburzenia funkcji poznawczych) stopnia Global Deterioration Scale (GDS) wg Reisberga i wsp. [9]

- uzyskanie w badaniu za pomocą Mini Mental State Examination 24 i więcej punktów

Kryteria wyłączające

- rozpoznanie zespołu otępiennego niezależnie od etiologii
- uzyskanie w badaniu za pomocą GDS (Global Deterioration Scale) trzeciego i wyższego poziomu
- uzyskanie w badaniu za pomocą MMSE (Mini Mental State Examination) wyniku poniżej 24 pkt
- uzyskanie w badaniu za pomocą Skali Niedokrwiennej Hachinskiego 4 i więcej punktów
- 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 jakiegokolwiek zespołu psychopatologicznego stwierdzonego w chwili badania
- obecność w chwili badania zaburzeń świadomości, schorzenia narządu ruchu, wzroku i słuchu istotnie utrudniających wykonywanie poleceń i procedur zawartych w stosowanych skalach klinicznych
- inne poważne schorzenia somatyczne, zwłaszcza w fazie dekompensacji
- odmowa udziału w badaniach w każdym okresie obserwacji.

U osób spełniających powyższe kryteria przeprowadzono badanie za pomocą skali AMDP. Skala AMDP (Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie), a właściwie system oceny psychiatrycznej został opracowany na podstawie toczących się od 1965 roku wielośrodkowych badań w krajach niemieckojęzycznych. Składa się z kilku części, w tym z części „objawy psychopatologiczne”, których dotyczy niniejsze opracowanie. Główną zaletą skali, która zadecydowała o jej włączeniu do metodologii prowadzonych badań, jest możliwość bardzo dokładnego zapisu psychopatologii. Część czwarta skali: „objawy psychopatologiczne” wyróżnia następujące elementy: zaburzenia intelektu, zaburzenia świadomości, zaburzenia orientacji, zaburzenia uwagi i pamięci, formalne zaburzenia myślenia, fobie i natręctwa, urojenia, zaburzenia postrzegania, zaburzenia ego, zaburzenia uczuciowości, zaburzenia napędu i motoryki, dobowe wahania zaburzeń, inne zaburzenia oraz inne objawy. W skład każdej kategorii wchodzi od kilku do kilkunastu jasno zdefiniowanych objawów, które przedstawiono w tabeli 1.

Poszczególne objawy podlegają pięciostopniowej kwantyfikacji: 0 – objaw nie występuje, 4 – ciężki stopień nasilenia. Dużym udogodnieniem jest możliwość analizy obrazu psychopatologicznego na podstawie zarówno grup objawów (kategorii), jak i pojedynczych objawów. W badaniach posługiwano się polską wersją skali, opracowaną przez M. Rzewuską przy współudziale L. Webela i K. Nurowskiej [10]. Ocena rzetelności i trafności wersji polskiej skali AMDP, przeprowadzona przez Samodzielną Pracownię Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, przyniosła pozytywne wyniki, a nawet wykazano jej wyższość nad powszechnie stosowaną BPRS, polegającą zwłaszcza na dokładniejszym opisie symptomatyki.

Tabela 1

Objawy wchodzące w skład poszczególnych kategorii zespołów objawów wg skali AMDP

Kategoria objawów	Objawy
Zaburzenia pamięci	pojmowanie, koncentracja, zapamiętywanie, twórczość pamięci, konfabulacje, paramnzieje
Zaburzenia myślenia	zahamowanie myślenia, spowolnienie myślenia, drobniagowoce; zawężenie treści myślenia, persewernacje, ruminaacje, nabołki myśli, gonitwy myśli, niespójne myślenie, odłamowania, rozpad myślenia, neologizmy
Objawy psychotyczne	nieufność objawy i nasilenie hipochondryczne, fobie, myśli natrętne, czynności natrętne, natrój urojenny, urojeniowa interpretacja rzeczywistości, urojenia, iluzje, omamy
Zaburzenia emocjonalne	beznadziejność uczucie braku uczucie ubóstwa uczucie apopleksji witalności, obniżenie nastroju, ujemna ocena sytuacji, lęk, euforia, dysforia, drażliwość wesołość niepokój, ekscytacja skarg, obniżona samoocena, podwyższona samoocena, poczucie winy, poczucie zażenienia, ambiwalencja, parafrenia, chwilejności uczuciowa, niezatrzymanie afektu, sztywne emocjonalnie
Zaburzenia napędu	spadek napędu, zahamowanie ruchowe, podwyższenie napędu, niepokój ruchowy, parakinezja, manieryzmy, teatralność mowy, logorrhea
Inne zaburzenia	wycofywanie się, nadmierne kontakty społeczne, agresywność; tendencje samobójcze
Inne objawy	utrata chęci życia, senność, napięcie, trudności zasypiania, sen przerywany, sen skrócony, przedwczesne budzenie się, zaburzenia łaknienia

Ponadto przeprowadzono badanie za pomocą GDS (Global Deterioration Scale) wg Reisberga i wsp. [9].

Następnie, używając skali MMSE (Mini Mental State Examination) [11], corocznie (w okresie maj – sierpień) badano osoby włączone do programu. Osoby, które uzyskały w badaniu za pomocą MMSE mniej niż 24 punkty, poddawano badaniu psychiatrycznemu, które miało na celu rozpoznanie lub wykluczenie obecności zespołu otępiennego. W przypadku stwierdzenia zespołu otępiennego przeprowadzono dalsze badania, w tym laboratoryjne, zmierzające do ustalenia etiologii procesu. Rozpoznanie otępienia typu Alzheimerera stawiano zawsze na podstawie kryteriów DSM, przy czym podczas kwalifikacji do badań w 1994 roku opierano się na kryteriach DSM-III R [12], a w latach następnych stawiano rozpoznanie wg DSM-IV [13]. Osoby, u których rozpoznano w trakcie obserwacji zespoły otępienne inne niż pierwotnie zwyrodnieniowe lub wobec których pojawiły się wątpliwości diagnostyczne, wykluczono z badań. Zgodnie z kryteriami DSM otępienie typu Alzheimerera rozpoznawano na podstawie zarówno badań klinicznych, jak i badań dodatkowych. Z badań dodatkowych za niezbędne w procesie diagnostycznym uznano wykonanie tomografii komputerowej głowy 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 B 12 lub dysfunkcje gruczołu tarczowego, wykonano dodatkowo oznaczenie poziomu witaminy B 12 lub tyroksyny i trójiodotyroniny. Dodatkowo, w trakcie postępowania zmierzającego do ustalenia etiologii rozpoznanych w trakcie badań zespołów otępiennych, stosowano Skalę Niedokrwinną Hachinskiego. Uzyskany wynik równy lub wyższy od 4 punktów był podstawą do wyłączenia z badań. Obserwację prowadzono przez pięć kolejnych lat.

Każde badanie było poprzedzone krótką (około 15-minutową) rozmową na tematy bytowe, która miała na celu redukcję napięcia emocjonalnego u pacjenta. Badanie za pomocą AMDP i GDS wykonywane było każdorazowo przez specjalistę psychiatrę, natomiast pracownicy socjalni i personel pielęgniarski zatrudniony w ośrodkach opiekuńczych, gdzie zamieszkiwały osoby badane, samodzielnie wykonywał MMSE oraz był źródłem informacji o badanych, niezbędnych do wykonania skal AMDP. Przed przystąpieniem do właściwego programu zorganizowano dla personelu uczestniczącego w ocenie badanych szkolenie w zakresie stosowania skal klinicznych, a następnie wykonano badanie pilotażowe w grupie 20 osób zarówno otępiątych, jak i bez procesu otępiennego. Po przeprowadzeniu badania pilotażowego omówiono trudności związane z przyjętą procedurą badawczą.

Do weryfikacji statystycznej otrzymanych wyników, w zależności od skali pomiaru, stosowano testy nieparametryczne (χ^2 , Manna-Whitneya) i parametryczne (t-Studenta dla dwóch średnich niezależnych). 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. Weryfikując założenia o rozkładzie normalnym badanej cechy w zbiorowości generalnej (wykonując testy dla dwóch średnich) posługiwano się testem zgodności χ^2 , a założenia o równości wariancji – testem dla dwóch wariancji.

Wyniki

Do ostatecznej analizy włączono 204 osoby, które ukończyły pięcioletni okres obserwacji i u których nie stwierdzono innych, poza chA, zespołów otępiennych.

W trakcie pięcioletniej obserwacji chA rozpoznano u 19 osób (grupa chA), w tym u 5 osób nie wykazujących w chwili badania wyjściowego jakichkolwiek objawów psychopatologicznych (GDS = 1), oraz u 14 badanych mających na początku obserwacji „nieznaczne zaburzenia funkcji poznawczych” (GDS = 2). Spośród pozostałych 185 osób u 143 badanych nie zauważono zmian w badaniu za pomocą GDS. Osoby powyższe zostały włączone do analizy statystycznej. Podzielono je na dwie grupy GDS 1-1 – $n = 73$, osoby bez jakichkolwiek objawów otępienia w każdym okresie obserwacji, oraz GDS 2-2 – $n = 70$, osoby z nieznacznymi zaburzeniami funkcji poznawczych na początku badania, u których nie rozpoznano w trakcie obserwacji chA (wg DSM). Natomiast u 42 badanych wynik GDS, w powtórnym badaniu po pięciu latach, różnił się od wyniku wyjściowego. Osoby te zostały wyłączone z analizy. Niektóre zmienne demograficzne analizowanej grupy przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2

Rozkład częstości występowania zmiennych demograficznych w poszczególnych grupach. Na podstawie analizy statystycznej (test Chi2) porównano poszczególne grupy kontrolne z grupą chA

ZMIENNA	GRUPA GDS 1-1	GRUPA GDS 2-2	GRUPA chA
Liczba osób	13	10	8
WIEK	13,29	11,41	13,26
PIEŁC Kobalcy Mężczyźni	6/7	5/5	4/4
SIŁA CYWILNY	Chi = 3,485 n.s.	Chi = 0,724 n.s.	
Całkowicie zdrowy	26	24	1
Wzrost	6	7	4
Wzrost	41	36	5
CIĘŻAR TŁOUSTY	Chi = 14,747*	Chi = 14,600**	
Brak	2	0	3
Podnormalny	20	33	11
Normalny	42	26	5
Nadużony	9	9	0
WRAŻLIWOŚĆ	Chi = 0,399 n.s.	Chi = 0,05 n.s.	
Brak	59	56	11
Oczyszczony	14	12	2
CIĘŻAR TŁOUSTY	Chi = 0,18 n.s.	Chi = 0,54 n.s.	
Brak	67	70	11
Nadużony	6	0	1
ZESPÓŁY CIĘŻARNE W PODCIELE	Chi = 0,70 n.s.	Chi = 0,71 n.s.	
Brak	63	56	7
Oczyszczony	7	14	3

* – wartości istotne statystycznie

Oceny stanu psychicznego badanych osób dokonano za pomocą skali AMDP. Analiza statystyczna otrzymanych wyników objęła zarówno poszczególne objawy psychopatologiczne, jak i zespoły objawów. W tabeli 3 przedstawiono częstość występowania poszczególnych objawów psychopatologicznych wg AMDP w grupach wyróżnionych na podstawie wyniku badania za pomocą skali Reisberga i wsp. (GDS) [9], wykonanego na początku i końcu okresu obserwacji.

Najwięcej różnic notowano w stanie psychicznym pomiędzy grupami GDS 1-1 i chA. Grupę GDS 1-1 różnicowało od grupy chA 12 objawów psychopatologicznych (koncentracja uwagi, drobiazgowość, zawężenie myślenia, persewacje, hipochondria, brak witalności, obniżenie nastroju, ujemna ocena sytuacji, drażliwość, wewnętrzny niepokój, obniżona samoocena i wycofywanie się społeczne). Natomiast pomiędzy grupą GDS 2-2 a chA nie notowano różnic w częstości występowania objawów psychopatologicznych.

Tabela 4

Średnie wyniki poszczególnych kategorii AMDP w grupach GDS 1-1, GDS 2-2 i chA

Kategorie objawów AMDP	GDS 1-1 N= 13	GDS 2-2 N= 10	ChA N= 19
ZABURZENIA PAMIĘCI	0,32 *	0,73	0,84
ZABURZENIA MYŚLENIA	0,66 *	1,37	1,79
OBJAWY PSYCHOTYCZNE	0,11 *	0,46	0,37
ZABURZENIA EMOCJI	2,23 *	5,16	4,79
ZABURZENIA NAPIĘCIU	0,37	0,50	0,53
INNE ZABURZENIA	0,49	0,67	0,74
INNE OBJAWY	2,86	0,94 *	2,68

* różnice istotne statystycznie ($p < 0,05$) (test dla dwóch średnich niezależnych) w odniesieniu do wartości uzyskanych w grupie chA

Omówienie

W okresie poprzedzającym – od roku do czterech lat – pojawienie się zespołu otępiennego w obrazie psychopatologicznym uwidoczniły się zwiastuny choroby. Jedynie u jednej osoby znajdującej się w fazie przedklinicznej otępienia typu Alzheimera nie notowano jakichkolwiek objawów psychopatologicznych. U wszystkich pozostałych występowały stosunkowo liczne objawy psychopatologiczne, ale najczęściej o nieznacznym nasileniu.

Przeprowadzona za pomocą skali AMDP ocena psychiatryczna osób znajdujących się – jak wykazała dalsza obserwacja – w fazie przedklinicznej chA zwraca uwagę na znamienne częstsze, w porównaniu z grupą referencyjną, występowanie objawów psychopatologicznych. Zaburzenia koncentracji uwagi, nadmierna drobiazgowość w wypowiedziach, częste powtórzenia elementów wypowiedzi, powracanie do poruszanych już tematów, pewne trudności ze zmianą tematu spostrzegano u około połowy osób, u których w ciągu najbliższych lat rozpoznano otępienie. Objawy psychopatologiczne spostrzegane w grupie chA nie sprowadzały się jedynie do zaburzeń funkcji pamięci i myślenia. Zwłaszcza objawy sfery emocjonalnej występowały znamienne częściej w grupie chA. Np. obniżenie nastroju notowano u 18% badanych z grupy GDS 1-1 i u 47% z grupy chA, ujemną ocenę sytuacji odpowiednio u 18% i 58%. Objawem, który występował najczęściej w grupie osób znajdujących się w fazie przedklinicznej chA (74%), było zmniejszenie się komunikatywności, odsuwanie się od otoczenia.

Zachowaniem spostrzeganym znamiennej częściej w fazie przedklinicznej chA było wycofywanie się społeczne, na co zwrócono również uwagę w innych pracach [14, 15, 16, 17]. W biografjach pacjentów niejednokrotnie pojawiało się niezrozumiałe dla otoczenia wycofywanie się z życia rodzinnego, unikanie podejmowania nowych zadań, stopniowe porzucanie dotychczasowych obowiązków i zrywanie kontaktów towarzyskich. Powyższe spostrzeżenia są spójne z niektórymi innymi obserwacjami dotyczącymi zachowań pacjentów w fazie przedklinicznej choroby Alzheimera. Przy czym, wycofywanie się z ról społecznych zdaje się typowe dla okresów przedklinicznych chA [18]. W przeprowadzonych badaniach nie znaleziono natomiast objawu, który by różnicował stan przedkliniczny chA od nieznacznego upośledzenia funkcji poznawczych (GDS II). Objawy, które wymieniono powyżej, a które sporadycznie pojawiały się u badanych tworzących grupę GDS 1-1, były znacznie częściej spotykane w grupie GDS 2-2.

Analiza zespołów objawów wyróżnionych w skali AMDP (tab. 4) również potwierdza większe obciążenie psychopatologiczne osób w fazie przedklinicznej chA, przy czym największe różnice pojawiają się, gdy porównuje się osoby z grupy chA z osobami uzyskującymi w ciągu całego okresu obserwacji I stopień w skali GDS. W okresie przedklinicznym chA, oprócz częściej spotykanych zaburzeń sfery myślenia i pamięci, pojawiały się również większe problemy w zakresie emocji, w tym objawy depresyjne. Mniejsze różnice występowały natomiast pomiędzy badanymi z nieznacznymi zaburzeniami funkcji poznawczych i osobami znajdującymi się wówczas w fazie przedklinicznej chA. Wyraźne różnice dotyczyły jedynie obecności objawów depresyjnych, które przeważały w fazie przedklinicznej otępienia. Objawom depresyjnym spostrzeganym w okresach przedchorobowych poświęcono więcej miejsca w innym opracowaniu [19]. W świetle przeprowadzonych badań wyraźny wydaje się związek okresów przedklinicznych chA z nasiloną psychopatią. Próba wyjaśnienia mechanizmów odpowiedzialnych za powyższą zależność napotyka jednak istotne przeszkody związane m.in. z brakiem dostatecznej wiedzy na temat patogenezy objawów psychopatologicznych. W badaniach poświęconych obrazowi psychopatologicznemu rozwiniętych postaci otępienia spostrzegane objawy psychopatologiczne nie związane bezpośrednio z funkcjami poznawczymi tłumaczy się bądź na gruncie biologicznym, bądź psychologicznym. Stosunkowo wiele miejsca poświęcono roli neuroprzekazników. W otępieniu typu Alzheimera kluczową rolę odgrywa uszkodzenie układu cholinergicznego, z którym można wiązać wiele z objawów spostrzeganych w przebiegu chA. Wskazuje się na związek np. pobudzenia z agresją z uszkodzeniem dróg transmisji cholinergicznego w płatach skroniowych i czołowych [20, 21]. Gorman i wsp. [22] spostrzegli, że po podaniu jednego z inhibitorów acetylocholinesterazy – fizostygminy, u pacjentów otępiatych dochodzi do redukcji zachowań agresywnych. Z kolei podanie skopolaminy nasila wrogie, niechętne zachowania u osób dotkniętych otępieniem typu Alzheimera [23, 24]. U obserwowanych osób będących w fazie przedklinicznej chA stwierdzono istotnie częstsze występowanie zaburzeń psycho-tycznych [25]. Dysfunkcja układu cholinergicznego zdaje się mieć istotne znaczenie również dla powstawania omamów. Stosowanie leków o działaniu cholinolitycznym dostarcza licznych przykładów na związek układu cholinergicznego z zaburzeniami

psychotycznymi, szczególnie typu majaczenia. Sunderland i wsp. [24] wykazali, że podanie skopolaminy nasila zaburzenia treści myślenia w chA. Zaburzeniom układu cholinergicznego przypisuje się znaczenie również w patogenezie innych objawów, np. w wycofywaniu się społecznym powodowanym apatią (istotny objaw dla fazy przedklinicznej chA). Badania nad zastosowaniem inhibitorów acetylocholinesterazy w próbach leczenia chA zwróciły uwagę na korzystny ich wpływ m. in. na niektóre z występujących objawów psychopatologicznych [26]. W chA uszkodzenie obejmuje również inne układy neuroprzekaźnikowe. Szczególnie dysfunkcje w zakresie układów serotonergicznego i dopaminergicznego mogą mieć znaczenie dla patogenezy szeregu objawów psychopatologicznych. Szczegółowe omówienie powyższego zagadnienia wykracza jednak poza ramy podjętych badań.

Na podstawie przeprowadzonych badań można stwierdzić, że okres przedkliniczny chA związany jest z nasileniem się zaburzeń psychopatologicznych, nie stwierdzono jednak jakiegokolwiek objawu, który byłby patognomiczny dla fazy przedklinicznej chA.

Summary

The aim of the undertaken studies based on many years' observation of the group of elderly people was to describe psychopathological pictures typical of preclinical phase of Alzheimer disease (AD) as well as the changes in social functioning. The obtained data were to serve to work out the criteria making initial recognition of preclinical phase of AD possible. Estimation of direct degree - in the perspective of next few years - of the danger of dementia of Alzheimer type should simplify making a decision about including therapeutic activities.

204 persons have completed the five-year-observation (70% of the qualified). During the observation AD has developed at 19 persons, five of the examined at the beginning of the observation were described as „no disturbances of cognitive functions”- I according to the GDS scale and 14 were qualified as „slight impairment of cognitive functions”- GDS II. The basis for further conclusions was the comparison of the results obtained in the groups of people at whom, during the five-year-observation, in the examination with the GDS scale, no changes regarding cognitive functions have been observed, with those examined in whom dementia has been recognised. Statistic analysis has been done mostly for the results obtained before the appearance of the dementia.

The conducted studies made it possible to verify the stated hypotheses and draw the following conclusions:

- preclinical period of AD is connected with intensification of psychopathological disturbances, especially depression;
- in the period preceding the development of AD usually slight disturbances of cognitive functions appear which are most often revealed during the particular examination of cognitive functions;
- clear decrease in social activity is typical of the preclinical phase of AD;
- people in premorbid period showed various disturbances but no symptom has been observed that would be pathognomic for the preclinical phase of AD;
- it is possible, on the basis of the examination by means of proper clinical scales, to predict the danger of dementia but it is necessary to take into account various elements of psychic state and social functioning.

ŇŃćóŃđŕŋŋėŋăĉ=ŋŋęćŋ ŋĉđŕŋŋėŋ đđŋăęęćĉ=ŋŋęĉ đŕĉŋ áŋęŋćĉ Ŕėŋŋăŋŋęŋđŕ

Nialáctíel

Çfáriclé d'álad'áci núó énnélaíaricé, id'edrtúócón' ír éináiélníle íánláarócé ádó'd'ú ecó d'dlééiíai áicéfní, áúéi id'dlálelíel' néd'c-iúó néd'níeá äé' d'dláeééicé-líneie órcú áielçic Réunóaleéldr (AR). Íadrúli áicéfiel' ír d'nóid'rníeíac=líneót' érdñeio é ççéllíic' á íaúlnnáliúé óóieçóéicéfiaricé.

D'néelíicé d'ldéia íraéjalic' íeíi+çéç 204 +léialet (70% çáreçóçóçéfiaríúó äé' énnélaíaricé). Ái adlé' íánláarócé AR d'çacéernú ó 19 +léialet, á nñé +énel ó 5 íánélaíaríúó, d'dc+énelíúó á éielíli ír=fér íraéjalicé eçe „alç írdórlíicé d'çíarímléúúó óóieçóé” – d'óieñ I d'i rēfēl GDS é 14 d'dc+énelíúó ái ecó eçe „ilçíi+éneúúil írdórlíicé d'çíarímléúúó óóieçóé” – GDS II.

Ínñáié äé' id'dlálelíel' d'çáiléréçó áúáiaá áúéi ndráiíel' d'çóéüñmía, d'ieó+líúó á ádó-d'fó ecó, ó eimíúó ái adlé' d'néelíicé íánláarócé d'dé énnélaíaricé rēfēie GDS íl íáirdóclíi ççéllíicé, n íánélaíaríúéç, ó eimíúó áçfáimñéçfiaríi álélióç. Dieó+líúú d'çóéüñmí d'iaáldaíónú nñrñéç+líneieó ííreççó d'ldá d'i aeíiclé álélíncáiaí nciádiér. Ríreçç d'nóid'rníeíac+líneie érdñeíú d'dláeééicé+líneie órcú AR d'di+acé áieúrlí óñ élelíel' írdórlíicé, ínnñ+úçón' nřeél' ç e d'çreçáiéçcáiúé néd'níeré. Ádó'd'f' ecó, ó eimíúó íl ínel=líi írdórlíicé d'çíarímléúúó óóieçóé, áçóóldíeçéfiaríi íñ ádó'd'ú AR 12 nçéniéia d'nóid'rníeíac+líneieó íneéiílicé: írdórlíic' éiúóíndróçé áicéfiç', éleí+ínñú, nóclíel' eúrelic', d'ldáld'fóçé, áçd'óúáde', ínnóñnáçl' éççíliúó d'ndláimñlé, níçéclíi' írññlíicé', índçórléúúí' íóliet' nçófóçé, d'çad'fécéñléúúínnú, áíóndlíií' írd'd'clíel', níçéclíi' nřeéiíliet' é íaúlnnáliúé íñ+óçáliel'. N ádóáie nñdiúú, íl ínel=líi et=lnnáliúó d'çéç+çé d'i ímírlíç e ínaleúúé néd'níeré élcáo ecóreç n ílçíi+éneúúéç írdórlíic' éç d'çíarímléúúó óóieçóé é énnélaíaríúéç, íróia' úçéçñ' nñáar á d'dláeééicé+líneie órcú áielçic Réunóaleéldr. Níeúei nñrñéç+líneieó ííreçç eíed'éleñr' néd'níeá, áúálelíúó á rēfēl RēD íáirdóçéç d'çéç+ç' élcáo áúrlóçeçíiúéç ádó'd'f'ecé.

D'dlálelíúú énnélaíaricé d'çáieçéç nálerñú nēlaóúçel' áúáiaú:

- d'dláeééicé+líneie d'ldéia AR ná çrí n óaleç+líicé d'nóid'rníeíac+líneieó írdórlíicé,
- ecóç, íróia' úclí' á d'dlálelíçliúé d'ldéial' d'di' äé' ec d'çíarímléúúí' írdórlíic', íáirçí íl íáirdóclíi eçeíai' ecái' néd'níeré, eimíúé áúé áú d'rníeíac+líneieó äé' d'dláeééicé+líneieó órcú AR.

Psychopathologische Symptome der vorklinischen Phase der Alzheimer Krankheit

Zusammenfassung

Das Ziel der vorgenommenen Forschungen war, die typisch für die vorklinische Alzheimer Krankheit psychopathologischen Bilder und Veränderungen im sozialen Funktionieren zu bestimmen. Die Forschungen stützten sich auf mehrere Jahre Beobachtung einer Gruppe der Personen im hohen Alter.

Die fünfjährige Beobachtungszeit beendeten 204 Personen (70% der zur Forschung qualifizierten Personen). Während der Beobachtung entwickelte sich die Alzheimer Krankheit bei 19 Personen, darunter bei 5 Untersuchten, die am Anfang der Beobachtung als „ohne Störungen der kognitiven Funktionen“ qualifiziert wurden (1 Punkt nach der GDS - Skala) und sie entwickelte sich auch bei 14 Personen, die als mit „geringer Benachteiligung der kognitiven Funktionen“ qualifiziert wurden (GDS II).

Die Grundlage zur späteren Schlussfolgerung war der Vergleich der erzielten Ergebnisse in den Gruppen der Personen, bei denen in der Zeit der fünfjährigen Beobachtung in der Untersuchung mit der GDS - Skala keine Veränderungen festgestellt wurden im Vergleich mit den Untersuchten, bei denen Demenz diagnostiziert wurde. Einer statistischen Analyse wurden die Ergebnisse unterzogen, die vor dem Auftreten des Demenzsyndroms erzielt wurden.

Die Analyse des psychopathologischen Bildes der vorklinischen Phase der Alzheimer Krankheit zeigt eine größere Intensität der Störungen, die außerkognitive Symptome betreffen. Die Gruppe der Personen, bei denen keine Störungen der kognitiven Funktionen bemerkt wurden, unterschieden 12 psychopathologische Symptome von der Gruppe der Kranken. Es waren u.a.:

Störungen der Konzentration, Kleinigkeit, Stimmungssenkung, negative Beurteilung der Lage, innere Unruhe, gesenkte Selbstbeurteilung. Es wurden keine Qualitätsunterschiede im Bezug auf die einzelnen Symptome unter den Personen mit kleinen Störungen der kognitiven Funktionen und den Untersuchten in der vorklinischen Phase der Alzheimer Krankheit bemerkt. Erst die statistische Analyse der Symptome, die nach der AMDP Skala ausgesondert wurden, zeigte die Unterschiede zwischen den obigen Gruppen.

Die durchgeführten Forschungen lassen schlussfolgern:

– die vorklinische Zeit DAT hängt mit der Intensität der psychopathologischen Störungen zusammen;

– die Personen in der präorbiden Zeit zeigten unterschiedliche Störungen, es wurde aber kein Symptom festgestellt, der pathognomisch für die vorklinische Phase der Alzheimer Krankheit wäre.

Les symptômes psychopathologiques de l'état préclinique de la maladie d'Alzheimer

Résumé

Ce travail, basé sur les recherches de plusieurs années des personnes âgées, a pour but la détermination des images psychopathologiques typiques de la phase préclinique de la maladie d'Alzheimer (MA) et des troubles dans le fonctionnement social. On observait 204 malades (70% des personnes qualifiées à l'analyse) pendant 5 ans. Pendant ce temps-là la MA se développe chez 19 personnes dont chez 5 personnes au début «sans les troubles cognitifs» selon l'échelle GDS et chez 14 personnes qualifiées – «avec le petit endommagement des fonctions cognitives» – selon GDS II. La comparaison de ces résultats et des résultats du groupe sans les troubles après cette période de 5 ans d'observation à l'aide de l'échelle GDS constitue la base des conclusions futures. L'analyse statistique concerne des résultats obtenus d'avant l'apparition du syndrome de la démence. L'analyse de l'image psychopathologique de la phase préclinique de la MA démontre plus grande intensité des troubles concernant aussi les troubles extra-cognitifs. Le groupe de personnes sans les troubles des fonctions cognitives diffère de celui avec la MA de 12 symptômes psychopathologiques tels que: troubles de concentration de l'attention, pédanterie, pensée restreinte, persévération, hypochondrie, manque de vitalité, abaissement de l'humeur, irritabilité, inquiétude interne, self-estimation abaissée, reculement social. On ne note pas de grandes différences qualificatives parmi le groupe avec les troubles faibles et le groupe avec la MA à la phase préclinique. C'est seulement l'analyse statistique des syndromes différenciés selon AMDP démontre les différences dans ces deux groupes. Donc on conclue: la phase préclinique DAT se lie avec l'accroissement des troubles psychopathologiques; les personnes à la phase prémorbide manifestent plusieurs troubles, pourtant on ne trouve aucun symptôme qui soit pathognomonique pour la période préclinique de la MA.

Piśmiennictwo

1. Berg L, Morris C. *Diagnosis*. W: Terry RD, Katzman R, Bick L, red. *Alzheimer's disease*. New York: Raven Press Ltd.; 1994; s. 9–25.
2. Fox NC, Warrington EK, Stevens JM, Rossor MN. *Atrophy of the hippocampal formation in early familial Alzheimer's disease. A longitudinal MRI study of at-risk members of a family with an amyloid precursor protein 717Val-Gly mutation*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1996; 17: 226–232.
3. Laakso MP, Soininen H, Partanen K, Helkala EL, Hartikainen P, Vainio P, Hallikainen M, Hanninen T, Riekkinen PJ. *Volumes of hippocampus, amygdala and frontal lobes in the MRI-based diagnosis of early Alzheimer's disease: correlation with memory functions*. J. Neural. Transm. Park. Dis. Dement. Sect. 1995; 9: 73–86.

4. Schmand B, Jonker C, Hooijer C, Lindeboom J. *Subjective memory complaints may announce dementia*. *Neurol.* 1996; 46: 121–125.
5. Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. *Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia*. *Neurol.* 1991; 41: 1006–1009.
6. Rubin EH, Morris JC, Grant EA, Vendegna T. *Very mild senile dementia of the Alzheimer type*. *Clin. Ass. Arch. Neurol.* 1989; 46: 379–382.
7. 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.
8. Katona CL. *Depression in old age*. J. Wiley and Sons, 1994.
9. 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.
10. *AMDP. Skala do oceny zaburzeń psychicznych. Wersja polska*. Opracowanie: M. Rzewuska przy współudziale L. Webela i K. Nurowskiej. *Leki psychotropowe*. IPiN, Warszawa, styczeń 1991.
11. 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.
12. *American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Third edition, Revised*. Washington, DC, 1987.
13. *American Psychiatric Association Committee on Nomenclature and Statistics: Diagnosis and statistical manual of mental disorders, ed. 4*. Washington, DC, 1994.
14. Bidzan L. *Obraz psychopatologiczny wstępnych postaci zespołów otępiennych typu Alzheimer'a i naczyńopochodnych*. *Psychiatr. Pol.* 1998; 32: 583–595.
15. Bidzan L, Ussorowska D. *Czynniki ryzyka w otępieniach typu Alzheimer'a*. *Psychiatr. Pol.* 1995; 29: 297–306.
16. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. *Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease*. *JAMA* 1994; 271: 1004–1010.
17. Stern RG, Mohs RC, Davidson M., Schmeidler J, Silverman J, Kramer-Ginsberg E, Searcey T, Bierer L, Davis KL. *A longitudinal study of Alzheimer's disease: measurement, rate, and predictors of cognitive deterioration*. *Am. J. Psychiatry* 1994; 151: 390–396.
18. Bauer J, Stadtmuller G, Qualmann J, Bauer H. *Premorbid psychological processes in patients with Alzheimer's disease and in patients with vascular dementia*. *Z. Gerontol. Geriatr.* 1995; 28: 179–189.
19. Bidzan L. *Objawy zespołu depresyjnego w okresie przedklinicznym otępienia typu Alzheimer'a*. *Psychiatr. Pol.* 1999; 33: 747–760.
20. Crook T, Petrie W, Wells C, Massari DC. *Effects of phosphatidylserine in Alzheimer's disease*. *Psychopharmacol Bull.* 1992; 28(1): 61–66.
21. Cummings JL, Back C. *The cholinergic hypothesis of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease*. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 1998; 6: 64–78.
22. Gorman DG, Read S, Cummings JL. *Cholinergic therapy of behavioral disturbances in Alzheimer's disease*. *Neuropsychiatr. Neuropsychol. Behav. Neurol.* 1993; 6: 229–234.
23. 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.
24. Sunderland T, Tariot PN, Newhouse PA. *Differential responsivity of mood, behavior, and cognition to cholinergic agents in the elderly neuropsychiatric populations*. *Brain Res. Rev.* 1988; 13: 371–389.
25. Deutsch LH, Bylsma FW, Rovner BW, Steele C, Folstein MF. *Psychosis and physical aggression in probable Alzheimer's disease*. *Am. J. Psychiatry* 1991; 148: 1159–1163.
26. 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.

Otrzymano: 20.03.2001

Zrecenzowano: 14.05.2001

Przyjęto do druku: 07.06.2001

Adres: II Klinika Chorób Psychiczych AM
80-282 Gdańsk, ul. Srebrniki 1
Tel./fax: 58 344 60 85