



Dr hab. n. med. Tomasz Gabryelewicz
Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej
im. M. Mossakowskiego
Polskiej Akademii Nauk, Warszawa

Zaburzenia neuropsychiczne u nieleczonych pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą Alzheimera

Gianfranco Spalletta, MD, PhD,¹ Massimo Musicco, MD,^{1,2} Alesandro Padovani, MD, PhD,³ Luca Rozzini, MD,
Roberta Perri, MD, PhD,¹ Lucia Fadda, PsyD,¹ Vincenzo Canonico, MD,⁴ Alberto Trequattrini, MD,⁵ Carla Pettenati, MD,⁶
Carlo Caltagirone, MD,^{1,7} Katie Palmer, PhD¹

¹ Fondazione Santa Lucia,
Istituto di Ricovero e Cura
a Carettere Scientifico (IRCCS),
Rzym, Włochy

² Consiglio Nazionale delle
Ricerche (CNR), Institute of
Biomedical Technologies,
Mediolan, Włochy

³ Department of Neurological
Sciences, University of Brescia,
Brescia, Włochy

⁴ Unità di Valutazione,
Alzheimer Cattedra di Geriatria
Università degli Studi

„Federico II”, Neapol, Włochy
⁵ ASL Città di Castello, Perugia,
Włochy

⁶ Alzheimer Center Hospital
of Passirana di Rho, Mediolan,
Włochy

⁷ Department of Neuroscience,
Tor Vergata University, Rzym,
Włochy

Adres do korespondencji:
Katie Palmer, PhD
IRCCS Fondazione Santa Lucia,
Via Ardeatina 306,
00179 Roma, Italy

e-mail: k.palmer@hsantalucia.it

Am J Geriatr Psychiatry 2010;
18: 1026-1035

Neurologia po Dyplomie
2011; 6 (1): 63-71

CELE: U pacjentów z chorobą Alzheimera (AD) często występują objawy neuropsychiczne. Leczenie zarówno AD, jak i zaburzeń psychicznych może mieć wpływ na obraz kliniczny i choroby współistniejące. Autorzy postanowili sprawdzić czy swoiste zespoły neuropsychiczne występują u nieleczonych pacjentów z AD oraz ocenić nasilenie tych zespołów i zależność między poszczególnymi zespołami neuropsychicznymi a nasileniem AD.

PROJEKT BADANIA: Przekrojowe, wieloośrodkowe badanie kliniczne.

UCZESTNICY: Od stycznia 2003 do grudnia 2005 roku do badania włączono łącznie 1015 dotąd nieleczonych pacjentów z nowo rozpoznaną AD z pięciu włoskich poradni zaburzeń pamięci.

ANALIZOWANE ZMIENNE: Wszyscy pacjenci zostali szczegółowo przebadani przez neurologów i geriatrów, również pod kątem występowania objawów neuropsychicznych, które oceniano za pomocą Inwentarza neuropsychiatrycznego.

WYNIKI: Analiza czynnikowa ujawniła pięć różnych zespołów neuropsychicznych: zespół apatyczny (jako pojedynczy zespół) obserwowano najczęściej, drugim najczęstszym był zespół afektywny (lęk i depresja), a następnie zespół psychomotoryczny (pobudzenie, drażliwość, zaburzenia ruchowe), psychotyczny (urojenia i omamy) i maniakalny (odhamowanie i euforia). U 3/4 pacjentów z AD rozpoznano co najmniej jeden zespół ($n=790$, 77,8%), a u ponad połowy stwierdzano objawy o klinicznie istotnym nasileniu ($n=603$, 59,4%). Z wyjątkiem zespołu afektywnego stwierdzono częstsze występowanie zespołów wraz z zaawansowaniem otępienia.

PODSUMOWANIE: Próba potwierdza zasadność badania zespołów objawów w ocenie neuropsychicznej chorych z AD. Poszczególne objawy neuropsychiczne należą do pięciu odrębnych zespołów psychiatrycznych. Klinicyści powinni przeprowadzać szczegółowe badanie psychiatryczne i neurologiczne pacjentów z AD i rozważyć strategie terapeutyczne, które koncentrują się raczej na zespołach psychiatrycznych, a nie swoistych objawach.

SŁOWA KLUCZOWE: zespoły psychiatryczne, apatia, depresja, zaburzenia funkcji poznawczych, behawioralne i psychologiczne objawy otępienia, BPSD

Podstawowym objawem choroby Alzheimera (AD), najczęstszej przyczyny otępienia o charakterze pierwotnie zwyrodnieniowym, są zaburzenia pamięci, którym towarzyszy deficyt w co najmniej jednej innej sferze poznawczej. Ponadto zarówno w AD, jak i innych otępieniach o podłożu pierwotnie zwyrodnieniowym powszechnie występują objawy neuropsychiczne.¹ Dodatkowo prawie u wszystkich pacjentów z AD w pewnym momencie trwania choroby stwierdza się objawy neuropsychiczne.²⁻⁴

Trudności pojawiają się podczas charakteryzowania objawów neuropsychicznych u chorych z AD, ponieważ są one różne i nieprzewidywalne.⁵ Objawy te obejmują zaburzenia nastroju (depresja, lęk, euforia, odhamowanie), objawy psychotyczne (urojenia i omamy), różne objawy z manifestacją ruchową (apatie, pobudzenie, błędzenie i agresję) oraz objawy związane ze snem lub apetytem.² Niektórzy autorzy sugerują, że ta różnorodność objawów neuropsychicznych jest wynikiem złożonych interakcji między procesem chorobowym a osobowością przed zachorowaniem, czynnikami środowiskowymi i doświadczeniami życiowymi pacjenta.^{6,7}

Jednym ze sposobów pozwalającym lepiej zrozumieć manifestację psychiczną AD jest ocena, czy poszczególne objawy są ze sobą powiązane. Zamiast analizowania poszczególnych

objawów, identyfikuje się ich zespoły. Zaletą takiej metody są mniejsza różnorodność i większa przewidywalność zespołów neuropsychicznych oraz ich podobieństwo do pierwotnych zaburzeń psychicznych, co pozwala tworzyć potencjalnie owocne analogie w odniesieniu do ich patogenezы, rokowania i leczenia.⁸ Wyniki badań wskazują jednak, że zespoły psychologiczne i behawioralne związane z AD nie są w pełni tożsame z zaburzeniami obserwowanymi u pacjentów z chorobami pierwotnie psychicznymi.⁹⁻¹² Na przykład, chociaż w wielu badaniach stwierdzono istnienie zespołu psychotycznego charakteryzującego się współwystępowaniem urojeń i halucynacji,^{13,14} to równocześnie tym dwóm objawom psychicznym towarzyszą objawy o innym charakterze, takie jak lęk¹⁰ lub pobudzenie i drażliwość.¹¹ Obecną wiedzę ogranicza fakt, że wiele badań prowadzono z udziałem pacjentów, których leczono z powodu AD lub zaburzeń neuropsychicznych, co mogło wpływać na obraz i nasilenie zaburzeń psychicznych. W badaniu europejskiego konsorcjum¹² stwierdzono wpływ inhibitorów acetylocholinesterazy na występowanie apatii i psychozy w AD. Wykazano także, że leczenie donepezilem zmniejsza objawy psychotyczne,¹⁵ a prazosyna zmniejsza nasilenie i częstość objawów neuropsychicznych.¹⁶

TABELA 1. OGÓLNA I ZALEŻNA OD PŁCI CHARAKTERYSTYKA DEMOGRAFICZNA I KLINICZNA BADANEJ PRÓBY

	Mężczyźni (n=292)		Kobiety (n=723)		Łącznie (n=1015)		Różnice między mężczyznami a kobietami		
	n	Odsetek	n	Odsetek	n	Odsetek	χ^2	df	p
Wiek wystąpienia objawów, lata									
>65	219	75,0	616	85,2	835	82,3			
≤65	73	25,0	107	14,8	180	17,7	14,835	1	0,000
Nasilenie choroby									
Łagodne	137	46,9	246	34,0	383	37,7			
Umiarkowane	118	40,4	336	46,5	454	44,7			
Ciężkie	37	12,7	141	19,5	178	17,5	16,406	2	0,000
	Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia	SD	Test t-Studenta	df	p
Wiek, lata (45-96)	73,3	0,5	75,1	0,3	74,6	0,2			
Wykształcenie, lata (0-19)	7,6	0,2	5,7	0,1	6,2	0,1	-3,499	1013	0,000
Czas trwania choroby, lata (0-24)	2,8	0,1	2,7	0,1	2,7	0,1	7,862	7,862	0,697
MMSE (0-30)	19,2	0,3	18,0	0,2	18,3	0,2	0,390	0,390	0,001
Czynnościowe ADL (0-8)	3,5	0,1	4,4	0,1	4,2	0,1	-5,625	1013	0,000
Objawy NPI (0-12)									
Urojenia	1,0	0,1	1,2	0,1	1,1	0,1	-1,131	1013	0,258
Omamy	0,5	0,1	0,7	0,1	0,6	0,1	-1,768	1013	0,077
Pobudzenie	1,5	0,1	1,7	0,1	1,6	0,1	-0,869	1013	0,385
Depresja	2,2	0,2	2,8	0,1	2,7	0,1	-3,263	1013	0,001
Lęk	1,6	0,1	2,3	0,1	2,1	0,1	-3,695	1013	0,000
Euforia	0,3	0,1	0,4	0,0	0,4	0,0	1,899	1013	0,058
Apatia	3,1	0,2	2,9	0,1	3,0	0,1	1,020	1013	0,308
Odhamowanie	0,7	0,1	0,6	0,1	0,6	0,1	0,081	1013	0,936
Drażliwość	1,6	0,2	1,6	0,1	1,6	0,1	0,096	1013	0,924
Zaburzenia ruchowe	1,1	0,1	1,3	0,1	1,3	0,1	-1,523	1013	0,128
Całkowity wynik w skali NPI (0-81)	13,6	0,7	15,7	0,5	15,1	0,4	-2,300	1013	0,022

SD – odchylenie standardowe.

Celem niniejszej pracy była identyfikacja zespołów neuropsychicznych w dużej grupie pacjentów z nowo rozpoznaną AD, którzy nie byli dotąd leczeni ani z powodu AD, ani z powodu zaburzeń neuropsychicznych. Głównymi celami były: a) zbadanie, czy u pacjentów z AD można scharakteryzować swoiste zespoły neuropsychiczne, b) ustalenie częstości występowania i nasilenia objawów neuropsychicznych oraz c) zbadanie zależności między poszczególnymi zespołami neuropsychiatrycznymi i progresją procesów neurodegeneracyjnych, ocenianą na podstawie nasilenie otępienia.

Metody

PACJENCI

Do badania włączono pacjentów z prawdopodobną nowo rozpoznaną AD leczonych w pięciu włoskich poradniach zaburzeń pamięci. Rozpoznanie choroby Alzheimera stawiali przeszkoleni klinicyści, neurologi i geriatry zgodnie z wytycznymi National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ARDA).¹⁷ U żadnego z pacjentów nie stosowano leków psychotropowych ani inhibitorów acetylocholinesterazy. Pacjenci widzieli i słyszeli wystarczająco dobrze, aby wykonać procedury związane z badaniem (używanie okularów i (lub) aparatów słuchowych było dopuszczalne). Z badania wyłączono pacjentów, którzy nie mieli wiarygodnego opiekuna, czyli osoby, która miała kontakt z pacjentem dwa razy w tygodniu, w tym składała co najmniej jedną wizytę. Kryteria wykluczenia zostały ustalone na podstawie badania pacjenta, przeglądu dokumentacji medycznej oraz wywiadu z opiekunem i obejmowały: 1) poważne choroby, tzn. niewłaściwie kontrolowaną cukrzycę, obturacyjną chorobę płuc lub astmę, choroby hematologiczne/onkologiczne, niedobór kwasu foliowego lub witaminy B₁₂ (stwierdzony na podstawie stężenia we krwi poniżej dolnej granicy normy), niedokrwistość złośliwą, znaczącą klinicznie, niestabilną i aktywną chorobę przewodu pokarmowego, nerek, wątroby, chorobę endokrynologiczną lub chorobę układu krążenia, od niedawna leczoną niedoczynność tarczycy, aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaza alaninowa [ALT] i asparaginianowa [AST]) przekraczającą trzykrotnie górną granicę normy, stężenie kreatyniny > 150 μmol/l, 2) wywiad zaburzeń psychicznych przed zdiagnozowaniem AD (np. schizofrenia i depresja), 3) obecność chorób neurologicznych (np. udaru mózgu, choroby Parkinsona, padaczki, urazu głowy z utratą przytomności w ciągu ostatniego roku), 4) nadużywanie alkoholu lub narkotyków w wywiadzie lub podejrzenie nadużywania, 5) leczenie lekami psychotropowymi lub inhibitorami acetylocholinesterazy, 6) dowody na ogniskowe uszkodzenie mózgu stwierdzone w tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym oraz 7) przebywanie w domu opieki obecnie lub w ciągu ostatnich trzech miesięcy.

Na podstawie kryteriów włączenia od stycznia 2003 do grudnia 2005 roku do badania zakwalifikowano 1015 kolejnych

osób. Tabela 1 przedstawia charakterystykę socjodemograficzną, kliniczną, poznawczą, funkcjonalną i behawioralną. Badana próba obejmowała pacjentów z AD ze średnim wynikiem w skali MMSE¹⁸ wynoszącym 18,3 punktu w momencie rozpoznania AD. Wynik ten jest zbliżony do wcześniej uzyskiwanych średnich wyników u pacjentów z AD w momencie rozpoznania AD w warunkach klinicznych.^{19,20} U mniej niż jednej piątej pacjentów stwierdzono ciężkie otępienie, mimo że do badania włączono osoby, u których rozpoznano AD po raz pierwszy. Odzwierciedla to aktualny obraz rozpoznań klinicznych otępienia, ponieważ między początkiem objawów a pierwszą konsultacją lekarską upływa dużo czasu, a niektórzy z pacjentów poszukują opieki medycznej dopiero, gdy choroba jest już zaawansowana.^{19,21-23}

METODY OCENY FUNKCJI POZNAWCZYCH, OCENY FUNKCJONALNEJ I BEHAVIORALNEJ

Lekarze, którzy rozpoznawali AD, oceniali cechy poznawcze, funkcjonalne i behawioralne pacjentów, przeprowadzali także wywiad z najbliższymi krewnymi i opiekunami. Wykształcenie było oceniane na podstawie liczby lat formalnej edukacji. Wiek zachorowania zdefiniowano jako wiek w chwili wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych na tyle poważnych, że upośledzały funkcjonowanie pacjenta, a wyznaczano go na podstawie wywiadu z opiekunem.

Pogorszenie funkcji poznawczych oceniano za pomocą MMSE.¹⁸ Aktywności życia codziennego (IADL) oceniano przy użyciu skali IADL.²⁴

Objawy behawioralne były oceniane za pomocą 10-punktowego Inwentarza neuropsychiatrycznego (NPI).²⁵ NPI jest wiarygodnym i istotnym narzędziem oceny 10 wymiarów neuropsychicznych u chorych z otępieniem lub innymi zaburzeniami neurologicznymi. Badanymi wymiarami/objawami były urojenia, omamy, pobudzenie, depresja, lęk, euforia, apatia, odhamowanie, drażliwość oraz zaburzenia motoryczne. Dla każdego z wymiarów oceniano częstość występowania (0-3 pkt) i jego nasilenie (0-4 pkt), a ostateczny wynik był rezultatem mnożenia wyniku dla każdego z nich, który wynosił od 0 do 12 dla każdego wymiaru. Maksymalny wynik wynosił 120 dla wersji 10-punktowej.

UWARUNKOWANIA ETYCZNE

Komisje etyczne ośrodków biorących udział w badaniu zatwierdziły protokół próby. Charakter i cele badania przedstawiono pacjentom lub opiekunom faktycznym lub prawnym. Pisemną świadomą zgodę uzyskiwano od pacjentów, przedstawicieli pacjentów lub ich opiekunów przed rozpoczęciem procedur przesiewowych.

ANALIZA STATYSTYCZNA

Podstawowa charakterystyka badanej próby zależała od płci i uwzględniała nasilenie choroby, czynniki socjodemograficzne, status poznawczy i czynnościowy oraz wynik testu NPI. Testy χ^2 i t-Studenta zostały wykorzystane do oceny różnic między zmiennymi odpowiednio, kategorycznymi i ciągłymi. Następnie za pomocą współczynnika korelacji

Pearsona obliczono zależność między wynikami w skali MMSE i całkowitym wynikiem w NPI u wszystkich pacjentów. W końcu, w celu ustalenia głównych składowych objawów neuropsychicznych i zbadania związków między objawami w zespole neuropsychicznym, przeprowadzono analizę czynnikową 10 objawów NPI w badanej grupie chorych na AD. Objawy neuropsychiczne były najpierw oceniane za pomocą analizy czynnikowej składowych głównych z rotacją varimax. Analiza ta została przeprowadzona w celu zredukowania 10 objawów inwentarza NPI do ograniczonej liczby grup objawów (czynników), między którymi stwierdzono związek. Każdy z czynników został określony przez wielkość całkowitej wariancji, którą opisuje i przez objawy, które zostały zgrupowane. Objaw był wprowadzany jako odpowiedni czynnik, kiedy jego ładunek wynosił $>0,5$ i kiedy jego obecność wśród czynników była spójna. Dlatego każdy pacjent został skategoryzowany na podstawie obecności co najmniej jednego zespołu wyodrębnionego w analizie czynnikowej. Nasilenie objawów określano dla każdego pacjenta jako: „brak zespołu”, gdy pacjenci uzyskali 0 pkt za co najmniej jeden objaw w zespole, „zespół łagodny”, gdy pacjenci uzyskali 1-3 punkty w skali NPI za każdy objaw w zespole oraz „zespół istotny klinicznie”, gdy pacjenci zdobyli powyżej ≥ 1 punktu dla wszystkich objawów w zespole z co najmniej jednym objawem z wynikiem ≥ 4 .²⁶

Pacjentów podzielono dalej w zależności od nasilenia otępienia mierzonego skalą MMSE: łagodna AD (MMSE ≥ 18 punktów), umiarkowana AD (MMSE = 11-17 punktów) i ciężka AD (MMSE ≤ 10 punktów). Odsetek pacjentów z klinicznie istotnymi zespołami neuropsychicznymi został następnie obliczony według nasilenia otępienia. Na koniec dokonano analizy regresji logistycznej w celu obliczenia prawdopodobieństwa wystąpienia istotnego klinicznie zespołu w zależności od: 1) zaawansowania choroby (gdzie łagodna AD stanowiła punkt odniesienia) oraz 2) wyniku w skali IADL. Iloraz szans (OR) i 95% przedział ufności (PU) obliczono za pomocą modelu regresji logistycznej. Dla wszystkich analiz poziom istotności statystycznej wyniósł 0,05.

Wyniki

Cechy demograficzne i charakterystykę kliniczną pacjentów przedstawia tabela 1. U kobiet >65 roku życia ryzyko zachorowania było większe, kobiety były także starsze i osiągały wyższy wynik w skali IADL. U mężczyzn częściej nasilenie choroby było łagodne, byli w starszym wieku, mieli lepsze wykształcenie i wyższy wynik w skali MMSE. Kobiety osiągały wyższy średni wynik w NPI dla depresji, lęku oraz całkowity wynik w skali NPI.

Wskaźnik zależności między MMSE i całkowitym wynikiem w skali NPI wyniósł $-0,185$ ($p=0,002$), 3,4% wariancji wyniku w skali NPI tłumaczy wynik MMSE (wskaźnik korelacji do kwadratu $=-0,185^2 = 0,034$). Mimo że zależność jest istotna statystycznie, wynik ten pokazuje, że mniej niż 4% całej wariancji NPI tłumaczy różnice w ogólnym stanie funkcji poznawczych. Sugeruje to, że na poziomie grup u pacjentów z AD i poważniejszymi deficytami poznawczymi objawy neuropsychiczne również są bardziej nasilone, ale na poziomie indywidualnym nasilenie objawów słabo koreluje z zaburzeniami funkcji poznawczych.

W tabeli 2 przedstawiono wyniki analizy czynnikowej 10 objawów NPI u 1015 pacjentów z AD. Analiza wykazała pięć głównych składowych (czynników) wśród 10 objawów NPI, które wyjaśniają 76% zmienności 10-objawowych wymiarów NPI. Pierwszym czynnikiem był zespół psychomotoryczny, na który składało się pobudzenie, drażliwość i nieprawidłowe zachowania motoryczne. Drugi czynnik był ściśle i jednoznacznie związany z urojeniami i omamami i wyraźnie wskazywał na istnienie „zespołu psychotycznego”. Trzeci czynnik stanowił zespół afektywny składający się z lęku i depresji. Czwarty czynnik charakteryzował się euforią i odhamowaniem, co sugeruje istnienie zespołu maniakalnego. Wreszcie piąty czynnik związany był jednoznacznie z apatią, stanowiąc zespół apatyczny. Warto zauważyć, że wszystkie objawy dodatnio korelowały z nasileniem tylko jednego z pięciu czynników, co sugeruje, że każdy objaw NPI jest niezależnie charakterystyczny tylko dla jednego z tych zespołów.

TABELA 2. ANALIZA CZYNNIKOWA 10 OBJAWÓW NPI. PIĘĆ CZYNNIKÓW OPISUJE 76% CAŁKOWITEJ WARIANCI

	Czynnik i wartości własne				
	1	2	3	4	5
Urojenia	0,245	0,840	0,013	0,148	0,078
Omamy	0,064	0,897	0,072	0,090	-0,038
Pobudzenie	0,692	0,395	0,195	0,066	-0,025
Depresja	-0,031	0,132	0,825	-0,049	0,258
Lęk	0,223	-0,024	0,841	0,122	-0,075
Euforia	-0,029	0,152	0,039	0,887	0,017
Apatia	0,072	0,019	0,151	0,078	0,931
Odhamowanie	0,375	0,091	0,049	0,684	0,128
Drażliwość	0,840	0,111	0,149	0,057	0,017
Zaburzenia motoryczne	0,613	-0,088	-0,104	0,338	0,403

TABELA 3. WYSTĘPOWANIE I NASILENIE ZESPOŁÓW PSYCHIATRYCZNYCH W ZALEŻNOŚCI OD PŁCI

Zespół ^a	Mężczyźni, n (%)	Kobiety, n (%)	Łącznie, n (%)	p
Jakikolwiek zespół				
Brak	69 (23,6)	156 (21,6)	225 (22,2)	
Łagodny	60 (20,5)	127 (17,6)	187 (18,4)	
Klinicznie istotny	163 (55,8)	440 (60,9)	603 (59,4)	0,319 ^b
Zespół psychotyczny				
Brak	262 (89,7)	632 (87,4)	894 (88,1)	
Łagodny	8 (2,7)	24 (3,3)	32 (3,2)	
Klinicznie istotny	22 (7,5)	67 (9,3)	89 (8,8)	0,589 ^c
Zespół afektywny				
Brak	186 (63,7)	399 (55,2)	585 (57,6)	
Łagodny	39 (13,4)	94 (13,0)	133 (13,1)	
Klinicznie istotny	67 (22,9)	230 (31,8)	297 (29,3)	0,016 ^d
Zespół maniakałny				
Brak	279 (95,5)	658 (91,0)	937 (92,3)	
Łagodny	6 (2,1)	21 (2,9)	27 (2,7)	
Klinicznie istotny	7 (2,4)	44 (6,1)	51 (5,0)	0,036 ^e
Zespół psychomotoryczny				
Brak	255 (87,3)	620 (85,7)	875 (86,2)	
Łagodny	3 (1)	21 (2,9)	24 (2,4)	
Klinicznie istotny	34 (11,6)	82 (11,3)	116 (11,4)	0,204 ^f
Zespół apatyczny				
Brak	105 (36,0)	287 (39,7)	392 (38,6)	
Łagodny	78 (26,7)	157 (21,7)	235 (23,2)	
Klinicznie istotny	109 (37,3)	279 (38,6)	388 (38,2)	0,214 ^g

^a Nasilenie zespołu: brak – wynik równy 0 za co najmniej jeden objaw w zespole, łagodne – wynik w skali NPI 1-3 za każdy objaw w zespole, klinicznie istotne – wynik w skali NPI ≥ 1 za każdy objaw w zespole i ≥ 4 za co najmniej 1 objaw w zespole.

^b χ^2 różnica między mężczyznami a kobietami: $\chi^2 = 2,287$, $df = 2$.

^c χ^2 różnica między mężczyznami a kobietami: $\chi^2 = 1,060$, $df = 2$.

^d χ^2 różnica między mężczyznami a kobietami: $\chi^2 = 8,223$, $df = 2$.

^e χ^2 różnica między mężczyznami a kobietami: $\chi^2 = 6,660$, $df = 2$.

^f χ^2 różnica między mężczyznami a kobietami: $\chi^2 = 3,176$, $df = 2$.

^g χ^2 różnica między mężczyznami a kobietami: $\chi^2 = 3,082$, $df = 2$.

Nasilenie objawów określano dla każdego pacjenta i definiowano jako: 1) brak zespołu, 2) zespół łagodny i 3) zespół klinicznie istotny. W tabeli 3 przedstawiono występowanie i nasilenie objawów w zależności od płci. Większość pacjentów prezentowała co najmniej jeden z pięciu zespołów ($n = 790$, 77,8%), a nasilenie zespołów w większości przypadków było istotne klinicznie ($n = 603$, 59,4%). Zespół apatyczny występował najczęściej. Kolejne najczęstsze to zespół afektywny (depresja i lęk) i psychomotoryczny (drażliwość, nieprawidłowe zachowania ruchowe i pobudzenie). Czwartym z kolei był zespół psychotyczny (urojenia i omamy), a na końcu zespół maniakałny (euforia i odhamowanie).

Klinicznie istotne zespoły występowały częściej niż te o umiarkowanym nasileniu (tab. 3). Na przykład u prawie jedena trzeciej pacjentów zespół afektywny był klinicznie istotny (29,3%, $n = 297$), ale tylko u 13,1% ($n = 133$) miał łagodne nasilenie. Podobny wzorec dotyczył wszystkich pięciu zespołów. Różnice pod względem płci obserwowano jedynie w zespole afektywnym i maniakałnym, które częściej występowały u kobiet.

W tabeli 4 przedstawiono częstość występowania klinicznie istotnych zespołów w zależności od nasilenia otępienia. Wszystkie zespoły, z wyjątkiem zespołu afektywnego, wykazały wyraźny wzrost częstości występowania wraz z nasileniem zaburzeń poznawczych (tab. 4). Na przykład u pacjentów z AD o umiarkowanym nasileniu ryzyko wystąpienia zespołu psychomotorycznego było dwukrotnie większe w porównaniu z pacjentami z AD o łagodnym nasileniu, a ryzyko to zwiększało się 4,2 razy u pacjentów z ciężką AD. Nie odnotowano jednak zwiększenia ryzyka wystąpienia zespołu afektywnego u pacjentów z AD o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w porównaniu z pacjentami z łagodną AD. Podobnie, niższy wynik IADL wiązał się również ze wszystkimi zespołami z wyjątkiem afektywnego (OR=1,0, 95% PU=0,9-1,03, Wald=0,67, $df = 1$, $p = 0,414$). Ryzyko wystąpienia zespołu psychotycznego zwiększało się o 40% wraz ze spadkiem o każdy punkt w skali IADL (OR=1,4, 95% PU=1,3-1,5, Wald = 37,847, $df = 1$, $p = 0,000$), a podobny wzorec stwierdzono dla zespołu maniakałnego (OR=1,2, 95% PU=1,1-1,4, Wald=13,161, $df = 1$, $p = 0,000$), psychomotorycznego (OR=1,3, 95%

TABELA 4. CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA I ZWIĄZEK MIĘDZY KLINICZNIE ISTOTNYMI ZESPOŁAMI I NASILENIEM AD

	Brak/łagodny zespół	Zespół klinicznie istotny	Ryzyko wystąpienia zespołu istotnego klinicznie		
			OR (95% PU)	Wald	df
Zespół psychotyczny					
AD o łagodnym nasileniu	576 (94,4)	34 (5,6)	1,0 (wartość referencyjna)		
AD o umiarkowanym nasileniu	281 (87,0)	42 (13,0)	1,9 (1,1-3,2)	5,459	1
Ciężka AD	69 (84,1)	13 (15,9)	2,6 (1,4-4,8)	8,793	1
Zespół afektywny					
AD o łagodnym nasileniu	433 (71,0)	177 (29,0)	1,0 (wartość referencyjna)		
AD o umiarkowanym nasileniu	228 (70,6)	177 (29,0)	0,9 (0,7-1,2)	0,721	1
Ciężka AD	57 (69,5)	25 (30,5)	0,8 (0,5-1,2)	1,408	1
Zespół maniakalny					
AD o łagodnym nasileniu	592 (97,0)	18 (3,0)	1,0 (wartość referencyjna)		
AD o umiarkowanym nasileniu	298 (92,3)	25 (7,7)	2,1 (1,0-4,4)	3,666	1
Ciężka AD	74 (90,2)	8 (9,8)	3,9 (1,8-8,8)	11,204	1
Zespół psychomotoryczny					
AD o łagodnym nasileniu	563 (92,3)	47 (7,7)	1,0 (wartość referencyjna)		
AD o umiarkowanym nasileniu	276 (85,4)	47 (14,6)	2,0 (1,2-3,3)	7,059	1
Ciężka AD	60 (73,2)	22 (26,8)	4,2 (2,4-7,2)	26,620	1
Zespół apatyczny					
AD o łagodnym nasileniu	396 (64,9)	214 (35,1)	1,0 (wartość referencyjna)		
AD o umiarkowanym nasileniu	197 (61,0)	126 (39,0)	1,2 (0,9-1,6)	1,367	1
Ciężka AD	34 (41,5)	48 (58,5)	1,7 (1,2-2,5)	8,596	1

Nasilenie zespołu: brak – wynik równy 0 za co najmniej jeden objaw w zespole, łagodne – wynik w skali NPI 1-3 za każdy objaw w zespole, klinicznie istotne – wynik w skali NPI ≥ 1 za każdy objaw w zespole i ≥ 4 za co najmniej 1 objaw w zespole.

PU=1,2-1,4, Wald=32,457, df=1, $p=0,000$) i apatycznego (OR=1,2, 95% PU=1,1-1,2, Wald=30,541, df=1, $p=0,000$).

Omówienie

Badanie oceniało występowanie zespołów neuropsychicznych u pacjentów z AD. Zidentyfikowano wyraźne powiązania między objawami NPI tworzącymi pięć zespołów. Najczęściej występowały zespół apatyczny i afektywny. Zespoły te były klinicznie istotne. Stwierdzono zwiększanie częstości występowania wszystkich zespołów psychiatrycznych wraz z nasileniem się AD, z wyjątkiem zespołu afektywnego. Do badania włączono chorych z nowo rozpoznaną AD, których wcześniej nie leczono z powodu AD lub zaburzeń neuropsychicznych. W związku z tym wzorzec objawów neuropsychicznych w tej grupie chorych odzwierciedla naturalne występowanie tych objawów u osób z AD.

Analiza składowych głównych wykazała, że objawy neuropsychiczne u osób z otępieniem można ograniczyć do pięciu grup objawów tworzących pięć spójnych zespołów. Grupowanie to dobrze pasuje do analizowanych danych i może wyjaśnić $>76\%$ różnicę w występowaniu objawów. Zidentyfikowany w poprzednich badaniach^{8,9,11,12,27,28} wzorzec zespołów neuropsychicznych jest w większości zgodny z wynikami obecnego doniesienia. Najbardziej zauważalną różnicą między pracą autorów a wynikami innych badań^{9,27} było

wyodrębnienie zespołu apatycznego. Na przykład w badaniu Hollingworth i wsp. nie zidentyfikowano zespołów afektywnego i apatycznego, lecz stwierdzano ogólne „zaburzenia nastroju” obejmujące depresję, apatię i lęk. Proitsi i wsp. stwierdzili, że apatia ma wpływ zarówno na czynnik „odhamowanie zachowania”, jak i na ogólny czynnik „zaburzenia nastroju”. Objawy apatii nie wpływają istotnie na afektywny składnik w analizie czynnikowej, ale stanowią oddzielny składnik. Ponadto w badaniu autorów wykazano odmienną charakterystykę pacjentów z zespołem afektywnym i apatycznym. Zespół afektywny występował częściej u kobiet, ale częstość wzrastała wraz z ciężkością AD. Skąd rozbieżność w odniesieniu do apatii między wynikami badania autorów a innymi doniesieniami? Uczestnicy opisywanego badania nie byli leczeni farmakologicznie, byli młodszy i charakteryzowali się znacznie krótszym, średnim czasem trwania choroby niż w innych badaniach, co może być przyczyną rozbieżności.

Uzyskane wyniki podkreślają, że apatia różni się od innych zespołów neuropsychicznych, a także potwierdzają hipotezę, że może być zaburzeniem funkcji poznawczych związanym z deterioracją poznawczą w przebiegu AD. W skład apatii wchodzi komponent afektywny, ruchowy i poznawczy. Składnik poznawczy apatii w AD może mieć największe znaczenie, ponieważ z pogarszaniem się funkcji poznawczych w AD częściej dochodzi do rozwoju zespołu apatycznego. Ponadto, zespół ten występuje często, rozpoznawany jest u ponad połowy pacjentów z AD i częściej niż wszystkie inne zespoły, nawet ze-

spół afektywny. Obserwacja ta jest zgodna z wynikami poprzednich doniesień, że apatia jest najczęstszym objawem neuropsychicznym w AD,²⁹ który nie jest związany z depresją u pacjentów z otępieniem.³⁰ Ponadto współwystępowanie apatii z depresją i lękiem może być wynikiem subtelnych różnic między apatią a depresją, które mogą być niewłaściwie interpretowane.³¹ Lekarze biorący udział w badaniu mieli doświadczenia z zakresu psychiatrii wieku podeszłego, szczególnie w ocenie objawów neuropsychicznych w AD, a podczas badania zwracali uwagę, aby dokładnie zdiagnozować i odróżnić objawy depresji i apatii podczas wywiadu z pacjentami i opiekunami. Jeśli apatia jest objawem zaburzeń poznawczych w AD, to może wynikać z dysfunkcji płata czołowego i zaburzeń funkcji wykonawczych. Badania z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego wykazały związek między apatią a zaburzeniami strukturalnymi zakrętów przyśrodkowych płatów czołowych w AD.³² Istnieją także dowody neuropatologiczne na większe nasilenie zwyrodnienia neurofibrilarnego w przedniej części kory zakrętu obręczy u pacjentów z AD i apatią.³³ Apatia jest silnie związana z funkcjami wykonawczymi, które stanowią domenę poznawczą zależną od kory czołowej. Wszystkie te wyniki wskazują, że apatia jest najczęstszym objawem psychicznym w AD, który jest związany z procesem chorobowym i zaburzeniami funkcji poznawczych.

Częstość występowania zespołów objawów była duża. U ponad trzech czwartych pacjentów występował co najmniej jeden zespół, a prawie u 60% był on klinicznie istotny. Jest to zgodne z wynikami wcześniejszych doniesień dotyczących częstości występowania pojedynczych objawów behawioralnych w otępieniu.^{4,8} Sugeruje to, że metoda rozpoznawania zespołów nie zmniejsza czułości identyfikacji objawów behawioralnych u pacjentów z AD. Zaletą analizowania zespołów neuropsychicznych zamiast pojedynczych objawów jest to, że zakłócenia mogą być traktowane bardziej spójnie, zwłaszcza w świetle swobodnego leczenia. Łączenie objawów w zespoły zmniejsza trudności związane z sytuacjami, w których pacjenci z AD prezentują łagodne objawy o niepewnym znaczeniu klinicznym.

Z pięciu zespołów tylko zespół afektywny nie wskazuje wzrostu częstości występowania wraz z nasileniem zaburzeń funkcji poznawczych. Depresja może występować we wczesnych fazach AD.³⁴ Mniej wiadomo o innym komponencie – lęku, chociaż badania wskazują na dużą częstość występowania lęku u pacjentów w prodromalnej (MCI) fazie AD.³⁵ Sugeruje się, że objawy neuropsychiczne stanowią czynnościową reakcję psychologiczną na globalne pogorszenie funkcji poznawczych.⁴ Chociaż nastrój i pamięć, domeny dotknięte zarówno w zaburzeniach afektywnych, jak i AD, dzielą wspólne struktury anatomiczne układu limbicznego, depresja i lęk mogą być raczej epifenomenem choroby niż bezpośrednim skutkiem neurodegeneracji, zwłaszcza że nie stwierdzono wzrostu częstości zespołu afektywnego towarzyszącego nasileniu otępienia.

Wyniki uzyskane przez autorów, wskazujące, że zespoły psychiatryczne u pacjentów z AD są tożsame z pierwotnymi zaburzeniami psychicznymi w AD, potwierdzają hipotezę,

że proces chorobowy w AD powoduje zaburzenia poznawcze i psychiczne. Ponadto wyniki pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) u pacjentów z AD i apatią, depresją lub psychozami^{33,36,37} wykazują obniżenie metabolizmu w obszarach mózgu odpowiadających obserwowanym objawom. Obserwano także wyraźny zespół psychotyczny u pacjentów z AD, charakteryzujący się urojeniami i omamami, co potwierdza sugestie z poprzednich badań, że psychoza jest odrębnym zespołem klinicznym w AD^{13,14} i że pacjenci z AD i omamami mają różną charakterystykę neuropatologiczną i kliniczną.³⁸

Jednym z ograniczeń obecnego badania jest fakt, że analiza składowych głównych daje wyniki najlepiej przystające do zbioru danych, na których jest przeprowadzana. Dlatego zidentyfikowane zespoły mogą nie stanowić reprezentatywnego wzorca dla innych populacji, a ich występowanie musi zostać potwierdzone na innych, niezależnych grupach pacjentów. Ponadto, ponieważ w badaniu zastosowano swoiste kryteria wykluczające, uzyskane wyniki odnoszą się jedynie do pacjentów o podobnej charakterystyce. Możliwa jest również stronniczość wynikająca z wykorzystania danych klinicznych. Pacjenci z AD i objawami neuropsychicznymi prawdopodobnie częściej też poszukują pomocy lekarskiej niż pacjenci bez takich objawów. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że czas między wystąpieniem objawów a pierwszą konsultacją u lekarza różni się u poszczególnych pacjentów, z dużym opóźnieniem rozpoznania u niektórych osób z AD.^{19,21-23} Ponadto przekrojowy charakter badania ogranicza interpretację związku między nasileniem choroby i objawami neuropsychicznymi, ponieważ czynniki te mogą wpływać na decyzję o poszukiwaniu pomocy medycznej. Natomiast główną zaletą pracy jest to, że badanie dotyczyło dużej grupy chorych na AD, którzy nie byli wcześniej leczeni zarówno z powodu AD, jak i dolegliwości neuropsychicznych, co mogło wpływać na naturalny przebieg choroby i wzorec objawów behawioralnych.^{12,15,16} Ze względu na przekrojowy charakter badania można było ocenić występowanie objawów neuropsychicznych w momencie rozpoznania, bez zakłócającego wpływu leków.

Wyniki badania mają istotne implikacje kliniczne i naukowe. Po pierwsze, wspierają metodę identyfikacji zespołów w klinicznej ocenie objawów neuropsychicznych w AD. Przy planowaniu leczenia i strategii opieki lekarze powinni stosować kompletną ocenę psychiatryczną u pacjentów z AD, która koncentruje się na współwystępowaniu objawów behawioralnych i charakteryzuje odrębne zespoły. Po drugie, wyniki badania mają znaczenie w planowaniu polityki zdrowotnej. Zaburzenia zachowania w AD są związane z instytucjonalizacją chorych³⁹ i znacznym obciążeniem dla opiekunów.⁴⁰ Informacje na temat występowania i struktury zespołów neuropsychicznych mogą pomóc osobom odpowiedzialnym za publiczną opiekę zdrowotną przewidzieć potrzeby w zakresie opieki nad pacjentami i ich rodzinami. W końcu, wyniki badania przyczyniają się do lepszego zrozumienia mechanizmów choroby i zmian patologicznych w AD, które mogą być związane z różnymi zespołami z neuropsychicznymi.

Podsumowując, badanie potwierdza przydatność metody identyfikacji zespołów w diagnozowaniu problemów neuropsychicznych u chorych z AD. Lekarze powinni przeprowadzać dokładne badanie psychiatryczne i neurologiczne pacjentów z AD i rozważyć strategie terapeutyczne, które koncentrują się na zespołach psychiatrycznych, a nie na poszczególnych objawach. Wreszcie, ze względu na dużą częstość występowania i nasilenie objawów neuropsychicznych, długoterminowe plany opieki oraz opieki zdrowotnej pacjentów z AD powinny brać pod uwagę ryzyko wystąpienia objawów behawioralnych poza pogorszeniem funkcji poznawczych i zaburzeń czynnościowych.

Autorzy dziękują wszystkim pacjentom i ich rodzinom za udział w badaniu. Badanie było częściowo wspierane przez włoskie Ministerstwo Zdrowia w ramach „Progetti Finalizzati 2004”, Europejską Radę ds. Badań Naukowych w ramach siódmego Programu Ramowego Wspólnoty Europejskiej (FP7-PEOPLE-2007-2-1-IEF)/ERC numer umowy grantu [200913] (KP). Nie zgłoszono konfliktów interesów.

© 2010 American Association for Geriatric Psychiatry. Tłumaczenie oryginalnej angielskojęzycznej wersji artykułu z American Journal of Geriatric Psychiatry 2010 November, 18:1026-1035, wydanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

PIŚMIENICTWO

- Finkel SI, Costa Silva J, Cohen G, et al: Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implication for research and treatment. *Int Psychogeriatr* 1996; 8 (suppl 3): 497–500
- Suh GH, Kim SK: Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia (BPSD) in antipsychotic-naive Alzheimer's disease patients. *Int Psychogeriatr* 2004; 16: 337–350
- Eustace A, Coen R, Walsh C, et al: A longitudinal evaluation of behavioural and psychological symptoms of probable Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 968–973
- Engelborghs S, Maertens K, Nagels G, et al: Neuropsychiatric symptoms of dementia: cross-sectional analysis from a prospective, longitudinal Belgian study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20: 1028–1037
- Spalletta G, Baldinetti F, Buccione I, et al: Cognition and behaviour are independent and heterogeneous dimensions in Alzheimer's disease. *J Neurol* 2004; 251: 688–695
- Low LF, Brodaty H, Draper B: A study of premorbid personality and behavioural and psychological symptoms of dementia in nursing home residents. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 779–783
- Aalten P, van Valen E, de Vugt ME, et al: Awareness and behavioral problems in dementia patients: a prospective study. *Int Psychogeriatr* 2006; 18: 3–17
- Robert PH, Verhey FR, Byrne EJ, et al: Grouping for behavioral and psychological symptoms in dementia: clinical and biological aspects. Consensus paper of the European Alzheimer disease consortium. *Eur Psychiatry* 2005; 20: 490–496
- Hollingsworth P, Hamshere ML, Moskvina V, et al: Four components describe behavioral symptoms in 1,120 individuals with late-onset Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1348–1354
- Frisoni GB, Rozzini L, Gozzetti A, et al: Behavioral syndromes in Alzheimer's disease: description and correlates. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 130–138
- Aalten P, de Vugt ME, Lousberg R, et al: Behavioral problems in dementia: a factor analysis of the Neuropsychiatric Inventory. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 15: 99–105
- Aalten P, Verhey FR, Boziki M, et al: Consistency of neuropsychiatric syndromes across dementias: results from the European Alzheimer Disease Consortium. Part II. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25: 1–8
- Jeste DV, Finkel SI: Psychosis of Alzheimer's disease and related dementias. Diagnostic criteria for a distinct syndrome. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000; 8: 29–34
- Ropacki SA, Jeste DV: Epidemiology of and risk factors for psychosis of Alzheimer's disease: a review of 55 studies published from 1990 to 2003. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2022–2030
- Cummings JL, McRae T, Zhang R, Donepezil-Sertraline Study Group: Effects of donepezil on neuropsychiatric symptoms in patients with dementia and severe behavioral disorders. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 605–612
- Wang LY, Shofer JB, Rohde K, et al: Prazosin for the treatment of behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease with agitation and aggression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009; 17: 744–751
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report on the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939–944
- Folstein M, Folstein S, McHugh P: „Mini-mental state.” A practical method for grading the cognitive states of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189–198
- Sheng B, Law CB, Yeung KM: Characteristics and diagnostic profile of patients seeking dementia care in a memory clinic in Hong Kong. *Int Psychogeriatr* 2009; 21: 392–400
- McCarten JR, Hemmy LS, Rottunda SJ, et al: Patient age influences recognition of Alzheimer's disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63: 625–628
- Knopman D, Donohue JA, Guterman EM: Patterns of care in the early stages of Alzheimer's disease: impediments to timely diagnosis. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 300–304
- Clark PC, Kutner NG, Goldstein FC, et al: Impediments to timely diagnosis of Alzheimer's disease in African Americans. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 2012–2017
- Cattell C, Gambassi G, Sgadari A, et al: Correlates of delayed referral for the diagnosis of dementia in an outpatient population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: M98–M102
- Lawton MP, Brody EM: Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; 9: 179–186
- Cummings JL, Mega M, Gray K, et al: The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44: 2308–2314
- Schneider IS, Tariot PN, Lyketsos CG, et al: National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE): Alzheimer disease trial methodology. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9: 346–360
- Proitsis P, Hamilton G, Tsolaki M, et al: A Multiple Indicators Multiple Causes (MIMIC) model of Behavioural and Psychological Symptoms in Dementia (BPSD). *Neurobiol Aging*, 2009 [Epub ahead of print]
- Moran M, Walsh C, Lynch A, et al: Syndromes of behavioural and psychological symptoms in mild Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 359–364
- Landes AM, Sperry SD, Strauss ME: Prevalence of apathy, dysphoria, and depression in relation to dementia severity in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17: 342–349
- Starkstein SE, Petracca G, Chemerinski E, et al: Syndromic validity of apathy in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 872–877
- Tagariello P, Girardi P, Amore M: Depression and apathy in dementia: same syndrome or different constructs? A critical review. *Arch Gerontol Geriatr* 2009; 49: 246–249
- Apostolova LG, Akopyan GG, Partiali N, et al: Structural correlates of apathy in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24: 91–97
- Marshall GA, Fairbanks LA, Tekin S, et al: Neuropathologic correlates of apathy in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21: 144–147
- Olin JT, Katz IR, Meyers BS, et al: Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease: rationale and background. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10: 129–141
- Palmer K, Berger AK, Monastero R, et al: Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 68: 1596–1602
- Hirono N, Mori E, Ishii K, et al: Frontal lobe hypometabolism and depression in Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50: 380–383
- Mega MS, Lee L, Dinov ID, et al: Cerebral correlates of psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 167–171
- Tsung D, Larson EB, Bolen E, et al: Visual hallucinations in dementia: a prospective community-based study with autopsy. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009; 17:317–323
- Tun SM, Murman DL, Long HL, et al: Predictive validity of neuropsychiatric subgroups on nursing home placement and survival in patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15: 314–327
- Tun SM, Murman DL, Colenda CC: Concurrent validity of neuropsychiatric subgroups on caregiver burden in Alzheimer disease patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16: 594–602

Komentarz

Dr hab. n. med. Tomasz Gabryelewicz
Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej
im. M. Mossakowskiego
Polskiej Akademii Nauk, Warszawa

Przed laty synonimem zaburzeń pamięci była skleroza – miażdżyca naczyń mózgowych, obecnie stała się nim choroba Alzheimera (Alzheimer's disease, AD). Rzeczywiście, choroba ta rozpoczyna się bardzo dyskretnymi zaburzeniami pamięci i innych funkcji poznawczych, ale obok nich występują również liczne zaburzenia pozapoznawcze. Wcześniejsze systemy klasyfikacyjne i diagnostyczne nie uwzględniały występowania tych zaburzeń w przebiegu otępienia. Dopiero zespół ekspertów Międzynarodowego Towarzystwa Psychogeriatrycznego (International Psychogeriatric Association, IPA) zaproponował w 1996 roku wprowadzenie terminu behawioralne i psychologiczne objawy otępienia (behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD) definiowane jako „objawy zaburzeń postrzegania, jakościowe myślenia, nastroju lub zachowania, które często występują u chorych z otępieniem”. Pojawiają się one zwykle w późniejszych stadiach choroby. Do ich opisywania używane są również terminy: zaburzenia zachowania, zaburzenia psychotyczne i zaburzenia nastroju lub po prostu objawy neuropsychiczne. Zaburzenia te są integralną częścią otępienia typu alzheimerowskiego. Niektóre z objawów neuropsychicznych mogą utrudniać proces diagnostyczny. Dotyczy to zarówno rozpoznań fałszywie dodatnich, jak i fałszywie ujemnych AD.

U wielu pacjentów stają się one najbardziej uciążliwymi objawami choroby i istotnie obniżają jakość ich życia. Są największym problemem dla ich opiekunów i przyspieszają znacząco instytucjonalizację chorych. Zachowania będące konsekwencją objawów neuropsychicznych mogą być niebezpieczne dla samego chorego lub osób z jego otoczenia. Powodują nadmierne inwalidztwo, co oznacza, że chorzy z otępieniem, u których występują zaburzenia neuropsychiczne o istotnym nasileniu, funkcjonują znacznie gorzej od chorych, u których nasilenie tych objawów jest łagodne. Kiedy zaburzenia te ulegają złagodzeniu lub ustępują, funkcjonowanie chorego poprawia się (zmniejsza się obciążenie i wyczerpanie opiekuna oraz poprawia się jakość życia chorego).

W oryginalnym przypadku choroby Augusty D., 51-letniej kobiety z postępującymi zaburzeniami pamięci i innych funkcji poznawczych, opisanym w 1906 roku przez Aloiza Alzheimera można znaleźć opis różnych objawów neuropsychicznych: „Traktowała swojego lekarza jako gościa, usprawiedliwiając się, że nie skończyła jeszcze pracy. Po chwili głośno krzyczała, że chce on ją zranić nożem. Wzburzona wyrzucała go z pokoju w obawie, że chce ją skrzywdzić. Rozrzucała pościel, wzywała męża i córkę i ujawniała halucynacje wzrokowe. Godzinami krzyczała potwornym głosem.”

Zarejestrowane w leczeniu AD leki działają jedynie objawowo. Nie można zapobiec manifestacji klinicznej choroby, ani zatrzymać jej rozwoju. Można natomiast zmniejszyć ryzyko częstości występowania objawów neuropsychicznych lub zmniejszyć ich nasilenie. Działanie takie ujawniają zarówno inhibitory cholinesteraz, jak i memantyna. Stosowanych jest również wiele leków psychotropowych – od aksjolityków i przeciwdepresyjnych po leki przeciwpsychotyczne.

Praca włoskich badaczy wiele wnosi w poznanie obrazu psychopatologicznego objawów pozapoznawczych w przebiegu AD. Jej wartość jest tym większa, że dotyczy dużej populacji dotychczas nieleczonych farmakologicznie chorych. Prawie 80% pacjentów ujawniało objawy neuropsychiczne, z czego prawie 60% o istotnym klinicznie nasileniu.

Jedynie częstość występowania objawów afektywnych nie nasilała się wraz z postępem zaburzeń poznawczych. Może to potwierdzać znaczenie czynników reaktywnych depresji i lęku w początkowym stadium choroby, wywołanych spadkiem sprawności intelektualnej przy zachowanym krytycyzmie chorych.

Autorzy pracy na podstawie analizy czynnikowej wydzielili pięć zespołów neuropsychicznych. Najczęściej występował zespół apatyczny, a po nim afektywny, psychoruchowy, psychotyczny i maniakałny. Szczególnie interesujące jest wyodrębnienie zespołu apatycznego i afektywnego. Często objawy tych zespołów traktowane są jako wspólne. Z analizy przeprowadzonej przez autorów pracy może wynikać, że w etiologii apatii u pacjentów z AD większe znaczenie ma deterioracja poznawcza niż zaburzenia afektywne.

Główne wnioski wynikającej z komentowanej pracy wskazują, że proces diagnostyczny w AD, obok oceny neurologicznej, musi składać się również z rzetelnej oceny psychiatrycznej, natomiast leczenie zaburzeń neuropsychicznych powinno koncentrować się bardziej na zespołach niż objawach neuropsychicznych.