

Kliniczne rozpoznawanie i różnicowanie zespołu otępienia wielozawałowego i otępienia typu alzheimerowskiego

ELŻBIETA JURA

Z Kliniki Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego IPiN w Warszawie

W wykładzie przedstawiono sposób przeprowadzenia diagnostyki różnicowej między otępieniem typu Alzheimerera i otępieniem wielozawałowym. Podstawę różnicowania stanowią dane anamnestyczne, stan neurologiczny, badanie CT mózgu, ocena dynamiki choroby i wyniki wybranych badań psychologicznych. Tekst pracy oparto na omówieniu własnego materiału (red.).

Słowa kluczowe: otępienie typu Alzheimerera - otępienie wielozawałowe - różnicowanie

Otępienie jest to stan kliniczny, w którym następuje osłabienie funkcji umysłowych w wyniku organicznego uszkodzenia mózgu. Proces chorobowy doprowadza do postępującego zaburzenia pamięci oraz innych funkcji poznawczych: uwagi, orientacji, zdolności logicznego myślenia, praktyki, gnozji, koordynacji wzrokowo-ruchowej, języka.

W 1987 roku Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne podało w klasyfikacji znanej jako DSM-III-R szczegółową definicję otępienia. Jest to zespół, w którym występuje "osłabienie pamięci świeżej i dawnej, z obniżeniem zdolności do abstrakcyjnego myślenia rozumowania, z towarzyszącymi zaburzeniami wyższych czynności korowych i ze zmianą osobowości. Zaburzenia te uniemożliwiają pracę zawodową, społeczną aktywność oraz prawidłowe kontakty z innymi ludźmi, utrudniając coraz bardziej normalne funkcjonowanie w danym środowisku".

Zespół otępienny różni się od niedorozwoju umysłowego. Otępienie dotyczy osób, które po osiągnięciu pewnego, odpowiedniego poziomu rozwoju umysłowego utraciły go w przebiegu organicznego procesu uszkadzającego ośrodek. U osób z niedorozwojem umysłowym rozwój został na pewnym etapie zahamowany i nie osiągnął odpowiedniego, normalnego poziomu.

Istnieje ok. 100 chorób wywołujących lub nasilających zespół otępienny. Liczba chorych z

otępieniem rośnie wraz z wiekiem. Obserwuje się jednocześnie narastanie przypadków otępienia wczesnego, przed 65 rokiem życia.

W bardzo obszernym piśmiennictwie poświęconym temu problemowi, zjawisko otępienia sprowadza się w ostatnich latach do 2 klasycznych kategorii: *otępienia korowego i podkorowego*. Prototypem tego pierwszego jest choroba Alzheimerera, prototypem drugiego postępującego porażenie nadjądrowe. Agnozja, apraksja, afazja i amnezja są głównymi objawami klinicznymi otępienia korowego. W zespole otępienia podkorowego podkreśla się charakterystyczne spowolnienie procesów umysłowych, z zaburzeniami pamięci, apatią, niezdolnością do wykorzystania przyswojonej wiedzy. Nie wszyscy autorzy uznają taki podział otępienia, a wyodrębnienie jeszcze jednej postaci - otępienia korowo-podkorowego - także jest sporne.

MID (multi-infarct dementia)

MID (powszechnie używana nazwa w piśmiennictwie) jest głównym przedstawicielem otępienia korowo-podkorowego. W dalszej części pracy przyjęto polski termin dla tej postaci otępienia - otępienie wielozawałowe (OW). Nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, choroby serca, cukrzyca, nikotynizm, otyłość, nadużywanie alkoholu - to czynniki ryzyka udaru mózgowego doprowadzającego w następstwie do

zespołu otępiennego naczyniopochodnego. Przebycie jednego udaru niedokrwinnego rzadko jest przyczyną następowego rozwoju otępienia. Nawracające incydenty udarowe znacznie zwiększają stopień ryzyka powstania otępienia wielozawałowego.

Klinicznie: w otępieniu naczyniopochodnym charakterystyczne jest nagłe wystąpienie objawów otępiennych, w wyraźnym związku czasowym z przebytych kolejnym udarem mózgu. Zaburzenia pamięci i innych funkcji poznawczych narastają skokowo, otępienie wykazuje falujący przebieg, z krótkimi okresami poprawy i ponownego pogorszenia. Objawom otępiennym towarzyszą ogniskowe objawy neurologiczne wywołane udarem: niedowład, zaburzenia chodu, zaburzenia zwieraczy, objawy rzekomoopuszkowe.

Otępienie typu alzheimerowskiego

Otępienie tego typu (w dalszej części pracy zastosowano polski skrót, OA) - to druga postać zaburzeń intelektualno-poznawczych, najbardziej rozpowszechniona w populacji ludzi starszych. Występuje u ponad 50% populacji osób po 60 roku życia. W warunkach klinicznych używa się określenia otępienie typu alzheimerowskiego. O chorobie Alzheimera mówi się w przypadku pełnego potwierdzenia rozpoznania (biopsja, autopsja).

Obecnie nie stosuje się kryterium wieku dla starszej i przedstarczej postaci choroby. Otępienie w wieku przedstarczym (<65 r.ż.) i w wieku starczym (>70 r.ż.) stanowi dwie formy tego samego procesu pierwotnie zwyrodnieniowego mózgu.

Istota procesu polega na ubytku neuronów w hipokampie, w jądrach podstawy przodomózgowia (główną rolę odgrywa cholinergiczne j. Meynerta) oraz w korze mózgowej, głównie płata skroniowego i ciemieniowego.

Klinicznie: charakterystyczny jest podstępny początek otępienia i stale postępujący przebieg, bez zwolnień. Oprócz osłabienia pamięci występują zaburzenia wyższych czynności korowych: afazja, apraksja i agnozja. Zaburzenia mowy przypominają początkowo, choć nie są identyczne, transkorową afazję czuciową, później upo-

dabiają się do afazji Wernickego. W końcowym stadium ekspresja jest zdominowana przez takie zjawiska jak echolalia, palilalia i logoklonia. W końcu może wystąpić mutyzm.

We wczesnych stadiach otępienia często dołączają się objawy depresyjne, w późniejszych stadiach mogą pojawiać się omamy i urojenia. Niekiedy występują napady padaczkowe.

Otępienie jako zespół objawów można rozpoznać wyłącznie na podstawie danych klinicznych. Trudności stwarza natomiast takie wyłącznie kliniczne różnicowanie rodzaju otępienia u ludzi starszych. U osób w starszym wieku występują zaburzenia funkcjonowania poznawczego związane z wiekiem i poważnym problemem klinicznym w tych przypadkach jest ustalenie czy nasilenie zaburzeń już spełnia kryteria zespołu otępiennego. Ponadto bardzo trudno wykazać jakościowe i ilościowe różnice poziomu funkcjonowania poznawczego w zespole otępiennym u ludzi starszych, bez względu na proces chorobowy leżący u podłoża zaburzeń.

W postępowaniu rozpoznawczym otępienia należy zawsze wykluczyć zaburzenia świadomości oraz zespół depresyjny. Wszelkie stany zaburzeń świadomości mogą dawać zaburzenia funkcji intelektualno-poznawczych, mylnie oceniane jako zespół otępienny. Obniżenie pamięci i innych funkcji umysłowych w przebiegu zespołu depresyjnego może być także mylnie rozpoznane jako zespół otępienny. *Pseudodemencja* - rzekome otępienie depresyjne - to powszechnie znane określenie charakteryzujące omawiany stan. Należy jednak pamiętać, że objawy depresyjne często występują we wczesnej fazie każdego zespołu otępiennego.

W ostatnich latach ukazują się w piśmiennictwie doniesienia o większych możliwościach klinicznego diagnozowania i różnicowania OA i OW, na podstawie klinicznych kryteriów otępienia w przebiegu procesu pierwotnie zwyrodnieniowego mózgu i otępienia naczyniopochodnego opracowanych przez Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne (DSM-III), a także na kryteriach prawdopodobnego otępienia typu alzheimerowskiego zawartych w raporcie Grupy

Roboczej NINCDS-ADRDA. Badania biopsyjne i autopsyjne mózgów chorych potwierdziły wysoką zgodność opracowanych klinicznych kryteriów z kryteriami neuropatologicznymi dla tych dwóch postaci zespołów ostępiennych

CEL PRACY

W Klinice Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego IPiN podjęto próbę przeprowadzenia klinicznej diagnostyki chorych z ostępieniem typu alzheimerowskiego (OA) i z ostępieniem wielozawałowym (OW). Plan pracy zakładał dobranie takich badań (laboratoryjnych, pracownianych, konsultacji specjalistycznych, schematów informacyjnych), aby rozpoznanie postaci zespołu ostępiennego spełniało diagnostyczno-kliniczne kryteria zebrane w klasyfikacji DSM-III-R.

MATERIAŁ I METODA

Od kwietnia 1989r. do września 1990 r. przyjmowano do kliniki chorych z ewidentnym zespołem ostępiennym oraz pacjentów, którzy zgłaszali skargi na postępujące osłabienie pamięci. W pierwszym etapie postępowania diagnostycznego wykonywano u wszystkich chorych badania pozwalające wykluczyć inne, poza podłożem naczyniowym czy procesem pierwotnie zwyrodnieniowym mózgu, choroby doprowadzające do ostępienia (zaburzenia endokrynologiczne, układowe, procesy zapalne).

Wykonywano u chorych standardowe badania krwi i moczu, badanie stężenia T3, T4, witaminy B₁₂ i kwasu foliowego w surowicy, poziomu cholesterolu i trójglicerydów, badanie odczynów kiłowych w surowicy i w płynie m.-rdz. U wszystkich chorych wykonano badanie radiologiczne czaszki i klatki piersiowej. Wyłączono z badań pacjentów z licznymi urazami czaszki w wywiadzie. Wyłączano także chorych uzależnionych od leków, alkoholu, poddanych działaniu toksycznych substancji chemicznych.

U każdego chorego przeprowadzono badanie neurologiczne, psychiatryczne, internistyczne i okulistyczne. Badanie psychiatryczne uzupełniono Skalą Depresji w/g Hamiltona. Skala ta ilościowo ocenia nasilenie objawów depresyj-

nych. Wykluczono chorych z liczbą punktów większą od 16.

Po wstępnym etapie badań, do dalszej obserwacji klinicznej zakwalifikowano 65 osób z podejrzeniem jednej z 2 postaci ostępienia: alzheimerowskiego lub wielozawałowego. Na podstawie dobranych kwestionariuszy informacyjnych, badań dodatkowych wyników skal kliniczno-psychologicznych rozpoznawano i różnicowano daną postać zespołu ostępiennego.

U wszystkich chorych wykonano badanie ekg (i u większości zapis met. Holtera), eeg i badanie USG met. Dopplera tętnic domózgowych.

W ocenie stanu neurologicznego stosowano dodatkowo Niedokrwienną Skalę Hachinskiego. Ta powszechnie używana skala pozwala na szybkie różnicowanie chorych z OA i OW. Punktowej ocenie poddane są objawy świadczące o przeżytym udarze mózgowym. Do grupy z OW włączano chorych z liczbą punktów większą od 6, do grupy z OA - z punktacją 0-4. Wyłączono z badań chorych z 5 i 6 punktami. Uważa się, że taką liczbę punktów mogą uzyskać pacjenci z "mieszaną" postacią ostępienia typu alzheimerowskiego naczyniopochodnego.

Z badań pracownianych podstawowym kryterium kwalifikacyjnym do danej grupy był wynik tomografii komputerowej mózgu.

Pacjentów z uogólnionym zanikiem mózgu, korowo-podkorowym, bez uszkodzeń ogniskowych włączano do grupy z OA. Do grupy z OW zaliczano chorych z co najmniej 2 ogniskami zawałowymi w mózgu (w różnym stadium rozwoju), z towarzyszącym zanikiem korowo-podkorowym. Wyłączano chorych z jednym, rozległym ogniskiem niedokrwiennym i ze świeżymi ogniskami krwotocznymi w obrazie TK. Badania TK i inne dodatkowe wykonywano w odpowiednich pracowniach IPiN.

Wstępnej oceny stopnia zaburzeń funkcji poznawczych dokonywano przy użyciu Mini-Mental State i Dementia Scale. Mini-Mental State (MMS) jest ilościową skalą zawierającą 11 pozycji, służy do badania orientacji w miejscu i czasie, języka, zdolności uczenia się i przypomnienia nowych informacji, uwagi, liczenia i praktyki konstrukcyjnej. Rozpiętość punktów wyno-

si od 0 do 30 - im mniej punktów, tym większy stopień zaburzeń. Do dalszych badań zaliczano chorych bez względu na uzyskaną ilość punktów, traktując tą skalę jako orientacyjny, wstępny odnośnik do bardziej szczegółowej oceny funkcji umysłowych testami psychologicznymi. Skala Demencji zawiera 22 pozycje i służy do ilościowej oceny zaburzeń osobowości i intelektu na podstawie subiektywnej oceny zdolności do wykonywania czynności życia codziennego. Im wyższa punktacja, tym większe otępienie (rozpiętość 0-28 punktów). Do dalszych badań kwalifikowano chorych, którzy uzyskali w tej skali więcej niż 3 punkty.

Po badaniach klinicznych każdy chory był badany przez psychologa jednakowym zestawem testów, pozwalających na dokładniejszą ocenę stanu intelektualnego i stopnia zaburzeń funkcji poznawczych chorego z daną postacią otępienia.

Analizę statystyczną przeprowadzono przy pomocy czteropolowej tabeli testu chi kwadrat z poprawką Yatesa, przyjmując poziom istotności $p < 0.05$.

WYNIKI I OMÓWIENIE

Spośród 65 chorych wyodrębniono 2 grupy:

- 40 pacjentów z otępieniem wielozawałowym (OW),
- 25 chorych z otępieniem typu alzheimerowskiego (OA).

Wywiad, czynniki ryzyka, objawy wskazujące na chorobę naczyniową serca i/lub mózgu, ze szczególnym uwzględnieniem przebytych udarów niedokrwiennych, charakterystyczny obraz otępienia z nagłym początkiem, skokowym narastaniem objawów, z falującym przebiegiem, neurologiczne objawy ogniskowe, obraz TK wykazujący oprócz zaniku mózgu obecność ognisk zawałowych w korze, istocie białej i w jądrach podstawy, wreszcie punktacja w niedokrwiennej Skali Hachinskiego (6 punktów) - oto główne kryteria kwalifikacji pacjentów do grupy z otępieniem wielozawałowym.

Dane z wywiadu, w tym wykluczające przebycie incydentów naczyniowych serca i mózgu, charakterystyczny rozwój otępienia z pod-

stępnym początkiem, stale postępującym przebiegiem, brak neurologicznych objawów ogniskowych, charakterystyczne zaburzenia wyższych czynności korowych, niska punktacja (do 4 punktów) w Skali Hachinskiego oraz obraz TK, ujawniający tylko zanik mózgu, bez zmian ogniskowych - były głównymi kryteriami w rozpoznaniu otępienia typu alzheimerowskiego.

Charakterystykę opisową pacjentów z obu grup przedstawia tab. 1.

Srednia wieku i poziom wykształcenia były podobne w obu grupach. OA znamienne częściej stwierdzono u kobiet ($p < 0.001$). W piśmiennictwie podkreśla się przewagę kobiet wśród chorych z otępieniem typu alzheimerowskiego.

Na podstawie MMS, ciężkie otępienie stwierdzono u 13 chorych z OA i tylko u 1 chorego z OW (10 punktów). Otępienie umiarkowane (10-19 punktów) miało 10 pacjentów z OW i 4 z OA. Lekkie otępienie (19 punktów) stwierdzono u 11 chorych z OW i tylko u 1 pacjenta z OA. Mniejsza liczba chorych wynika z tego, że do analizy stopnia otępienia ocenianego wyłącznie na podstawie MMS włączono tylko tych chorych, którzy uzyskali mniej niż 23 punkty. Ta graniczna wartość w punktacji oznacza, że zaburzenia funkcji poznawczych osiągają próg odpowiadający nasileniu w stopniu otępienia. Badania wykazały, że na podstawie MMS nasilenie objawów otępiennych było znamienne większe w grupie z OA ($p < 0.001$). W Skali Demencji nasilenie otępienia w grupie z OA było także znamienne większe ($p < 0.001$). Natomiast objawy depresyjne występowały w obu grupach w podobnym nasileniu i przeważnie były lekko wyrażone.

Rodzaj zaburzeń krążenia mózgowego w grupie z OW przedstawia tab.2.

21 chorych zgłaszało przebycie 1 udaru mózgowego. U tych osób w obrazie TK mózgu stwierdzono jednak większą liczbę ognisk nacynipochodnych. Należy sądzić, że u tych pacjentów niektóre zaburzenia krążenia mózgowego występowały także bezobjawowo. Ponadto u 7 chorych stwierdzono w badaniu neurologicznym

Tabela 1. Charakterystyka opisowa chorych z grupy z OW i z grupy z OA

Zmienna		OW (n=40)	OA (n=25)
płeć:	żeńską: liczba chorych	13	18
	średni wiek	62.38 ± 12.12	64.83 ± 5.8
	męską: liczba chorych	27	7
	średni wiek	63.11 ± 8.4	62.0 ± 9.3
wykształcenie:	podstawowe	9 (22.5%)	5 (20%)
	zawodowe	4 (10.0%)	—
	średnie	14 (35.0%)	13 (52%)
	wyższe	13 (32.5%)	7 (28%)
Skala Niedokrwienna Hachinskiego (0-18):	średnia	13.85 ± 2.96	2.24 ± 1.0
	rozpiętość	(7 - 18)	(0 - 4)
Mini-mental* mms (0-30):	średnia	2.38 ± 5.18	12.68 ± 8.94
	rozpiętość	(9 - 29)	(0 - 23)
Skala Demencji* (0-28):	średnia	10.42 ± 4.24	16.96 ± 5.12
	rozpiętość	(5 - 24)	(8 - 24)
Skala Depresji (0-16):	średnia	8.0 ± 3.64	7.64 ± 3.32
	rozpiętość	(1 - 16)	(3 - 16)

W tabeli podano wartość średniej arytmetycznej i odchylenie standardowe.

* $p < 0.001$

objawy ogniskowe, a w obrazie TK obecność zmian naczyniopochodnych mózgu. Pacjenci ci negowali przebycie udaru mózgowego. Podkliniczne udary mózgowo są częstą przyczyną otepienia wielozawałowego.

U wszystkich chorych z grupy OW stwierdzono w stanie neurologicznym różnie wyrażone objawy ogniskowe: przeważali chorzy z obustronnymi objawami piramidowymi, z cechami zespołu rzekomoopuszczkowego, z zaburzeniami mózdkowymi, często z nieprawidłową czynnością zwieraczy i zaburzeniami chodu.

W grupie 25 chorych z OA nie stwierdzono badaniem neurologicznym objawów ogniskowych. Dominowały w tej grupie zaburzenia funkcji korowych. U 2 chorych występowały napady padaczkowe.

W chwili analizowania danych średni czas trwania otepienia był podobny i wynosił w grupie z OW 3.32 ± 2.48 lat, a w grupie z OA 4.22 ± 2.2 . U chorych z OA trudno było dokładnie ustalić początek demencji. Otepienie rozwijało się podstępnie, a pierwszym zaburzeniem emocji czy zachowania, otoczenie i chorzy nie przy-

pisywali znaczenia chorobowego. W analizowanej grupie nie było zachorowań wśród innych członków rodziny chorego.

U 33 chorych z grupy z OW zaburzenia funkcji umysłowych występowały w wyraźnym związku przyczynowym z przebyłym udarem mózgu. W analizowanej grupie aż u 72% chorych udar wyzwolił proces otepienny szybko, najpóźniej po upływie roku od udaru. Dane te są zgodne z obserwacjami innych autorów. Prze-

Tabela 2. Udary niedokrwienne w grupie 40 chorych z OW

Liczba udarów	Chorzy:	
	n	%
1	21	63.63
2	7	21.21
3	2	6.06
4	3	9.09
razem	33	100

Udar "niemy" klinicznie n=7

prowadzono analizę częstości występowania wymienionych na wstępie czynników ryzyka udaru w grupie 40 chorych z OW (tab. 3).

U wszystkich chorych obciążenia występowały w różnych połączeniach, zwykle po kilka. Nadciśnienie tętnicze i choroby serca (niedokrwienie, zaburzenia rytmu potwierdzone metodą Holtera) oraz nikotynizm znamiennej częściej występowały w grupie z OW. Założenia metodyczne oraz dostępne w klinice badania pozwoliły na rozpoznanie i różnicowanie chorych z otępieniem typu Alzheimerowskiego i pacjentów z otępieniem wielozawałowym. Przyjęty schemat postępowania diagnostycznego umożliwia spełnienie kryteriów wymaganych w klinicznym rozpoznawaniu tych dwóch procesów otępiennych.

Tabela 3. Czynniki ryzyka udaru mózgowego w grupie 40 chorych z OW w porównaniu z grupą 25 chorych z OA.

Czynniki ryzyka	Częstość	
	grupa z OW	grupa z OA
nadciśnienie tętnicze	28	3
cukrzyca	8	–
choroby serca*	29	3
hipercholesterolemia	17	8
nikotynizm**	20	2
nadużywanie alkoholu	6	2
otyłość	7	4

* $p < 0.001$, ** $p < 0.01$

*Adres: Dr Elżbieta Jura, Klinika Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego
IPiN, Al. Sobieskiego 1/9, 02-957 Warszawa.*