

## Zespół otępienny w różnych chorobach zwyrodnieniowych

MARIA BARCIKOWSKA

Z Kliniki Neurologicznej AM w Warszawie

*Wykład zawiera omówienie podstawowych cech klinicznych i neuropatologicznych różnych schorzeń zwyrodnieniowych, przebiegających z otępieniem. Obszernie przedstawiono tzw. "otępienie korowe", a szczególnie chorobę Alzheimerera, jej rozpoznawanie i przebieg (red.).*

---

Słowa kluczowe: choroby zwyrodnieniowe OUN - otępienie

---

Choroby zwyrodnieniowe ośrodkowego układu nerwowego stanowią grupę schorzeń, których przyczyną są zmiany degeneracyjne dotyczące neuropilu, komórki nerwowej i komórek glejowych.

Jak wskazują wyniki badań - jest to jednak grupa bardzo niejednorodna. Wraz z rozwojem nauki i pogłębieniem wiedzy kolejne schorzenia okazują się być spowodowane np. przez zakażenie wirusem lub genetycznie uwarunkowanym deficytem enzymatycznym, mogą być również wywołane przez działanie czynnika toksycznego i przesunięciami w obrębie układu immunologicznego. Otępienie jako objaw jest często jednym łączącym tę grupę, schorzeń czynnikiem i chociaż patogeniza demencji w różnych jednostkach chorobowych jest odmienna, to za każdym razem stanowi ono problem bardzo istotny dla lekarza. Obecnie uważa się, że zespoły otępienne można podzielić na korowe i podkorowe. Nie jest to podział ścisły, dlatego że w okresie pełnego rozwinięcia objawów dochodzi do uogólnienia patologii pierwotnej. Do otępień korowych zalicza się głównie: chorobę Alzheimerera i chorobę Picka. W istocie w obu tych schorzeniach dochodzi zawsze do zajęcia jąder podkorowych.

Rozpoznanie choroby Alzheimerera można postawić tylko wtedy, kiedy stwierdzi się zespół demencji w badaniu klinicznym, a badanie neuropatologiczne potwierdzi obecność charakterystycznych wykładników neuropatologicznych: amyloidowych blaszek starczych i zwyrod-

nienia nerwowo-włókienkowego. Wraz z rozwojem biologii molekularnej, swoistość barwień immunohistochemicznych pozwoliła zmienić nasze wyobrażenie na temat częstości występowania amyloidu, a także patologii cytoskeletonu i włókienkowego zwyrodnienia neuropilu. Niewątpliwie występowanie tych zmian w korze nowej w chorobie Alzheimerera i Picka pozwala na zaliczenie obu tych schorzeń do tzw. otępień korowych. Istnieje wiele hipotez, które tłumaczą pojawianie się klinicznych cech demencji, wobec występowania opisanych powyżej zmian neuropatologicznych, także w tzw. starzeniu się fizjologicznym. Obowiązuje w takich przypadkach ilościowa definicja, a także mówi się o okolicach, których objęcie procesem patologicznym prowadzi do otępienia (układ limbiczny).

W 1987 roku opublikowano wyniki badań Petera Daviesa, który wyprodukował przeciwciało różnicujące, jak sądzono, blaszkę starczą od blaszki alzheimerowskiej. Nazwano je Alz-50. Użycie w badaniach immunohistochemicznych przeciwciała Alz-50 dawało pozytywny wynik w blaszkach alzheimerowskich i negatywny w przypadkach blaszek starczych mózgow ludzi bez stwierdzonego klinicznie otępienia. Wówczas zrodziło się podejrzenie, że przeciwciało Alz-50 jest zbliżone z anty-tau (Książak-Reding 1989), białka sprzężonego z patologicznym białkiem cytoskeletonu. Problem ten nie jest jednak jeszcze rozstrzygnięty ostatecznie. Ciężar właściwy białka przeciw któremu skierowane jest Alz-50 wynosi 68 kD - co stanowi ciężar nieco

wyższy od tego, który się przypisuje białku tau (62-64 kD). Wiosną 1990 roku Peter Davies ogłosił, że Alz-50 wychwytuje swoiście charakterystyczne dla siebie białko w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych na chorobę Alzheimera. Byłby to więc pierwszy test diagnostyczny dla choroby Alzheimera. Według opublikowanych danych, czas w którym test ten wprowadzi się do powszechnego użytku w USA jest coraz bliższy. Pozwoli to na diagnostykę kliniczną chorych z otępieniem starczym i przedstarczym, a w przyszłości - na celowane leczenie.

Przywiązuje się także dużą wagę do zaburzeń transmitterowych (głównie w zakresie układu cholinergicznego) pierwotnych lub wtórnych do występowania amyloidu i zwyrodnienia nerwowo-włókienkowego. Stwierdzenie tego zjawiska ma bardzo duże znaczenie, jako jedyna hipoteza, która pozwala na poszukiwania terapeutyczne. Rozważa się także jako przyczynę występowania demencji zatrucie glinem. Udowodniono doświadczalnie, że toksyczne działanie glinu prowadzi do pojawiania się zwyrodnienia nerwowo-włókienkowego. Obecność glinu w otaczającym nas środowisku jest coraz bardziej powszechna wraz z rozwojem cywilizacji. Stale także prowadzi się badania, których celem jest wykluczenie lub potwierdzenie istnienia wirusowego zakażenia jako czynnika wywołującego chorobę Alzheimera. Uszkodzenie bariery krew-mózg i zwiększona przepuszczalność naczyń dla hipotetycznego białka prekursorowego (obecnego być może w surowicy) jest także często podnoszona jako przyczyna zmian patologicznych. Otępienie korowe typu alzheimerskiego charakteryzuje się szybką utratą pamięci świeżej i dawnej, zaburzeniami możliwości poznawczych, zaburzeniami orientacji i rozpadem osobowości. Zaburzenia ze strony układu pozapiramidowego (typu parkinsonowskiego), afazja, apraksja, objawy psychotyczne i depresja dołączają się lub wyprzedzają niekiedy początek choroby.

Przy ocenie zaawansowania procesu otępienia, używa się powszechnie testów. Są to skale: DMS-III, Blessed, Folsteinów (MMS), Hachinskiego, Hamiltona, Reisberga. Posługując

się nimi doświadczony psycholog, neurolog czy psychiatra może rozpoznać i ocenić zaawansowanie procesu otępienia. Niski poziom wiedzy na ten temat w Polsce powoduje, że bardzo duża grupa chorych z demencją nigdy nie trafia do lekarza specjalisty. Trudno obarczyć wszystkich lekarzy koniecznością wykonywania szczegółowej diagnostyki. Myślę jednak, że gdyby lekarze ogólni ograniczyli się do zadania kilku prostych pytań, oceniając orientację chorego w czasie i przestrzeni, do wykonania prostego rachunku, do próby zapamiętania 3 wyrazów podanych na początku rozmowy i sprawdzonych na końcu - już wtedy mogliby się zorientować, jak często pacjenci sprawiający wrażenie sprawnych, będą mieli problemy. Objęcie wczesną opieką takich chorych może przynieść im poprawę, a rodzina pouczona o możliwych zagrożeniach, łatwiej i mądrzej będzie znosić postępującą inwalidyzację chorego. Choroba Alzheimera trwa około 8-12 lat, licząc od pojawienia się pierwszych objawów do śmierci.

Na podstawie wieloletnich badań klinicznych opisano dość dokładnie kolejne fazy rozwoju choroby. Pojawienie się pierwszych objawów zaburzeń pamięci często wyprzedza depresja. Zaczynają się trudności w pracy, chory musi włożyć znacznie więcej wysiłku i starań w wykonywanie czynności, które do tej pory nie sprawiały mu żadnych problemów. Otoczenie zauważa, że pacjent ubiera się nieadekwatnie do pogody i okoliczności, nie trafia do znanych sobie dobrze miejsc. Zdarza mu się nie poznawać znajomych, zapomina o ważnych spotkaniach, na tym etapie traci nawyki higieniczne. W końcu nie może sam gospodarować pieniędzmi, robić zakupów, kobiety nie potrafią już gotować. Chory staje się apatyczny, drażliwy, przestaje czytać. Rodzina zauważa, że nie rozumie już treści oglądanych filmów. Jest podejrzliwy, boi się zostać sam w domu. Z upływem czasu pacjent przestaje używać noża i widelca, zaczyna wyłącznie jeść łyżką, a ostatecznie ręką. Zaburzenia mowy najpierw o typie afazji ruchowo-amnestycznej potem także czuciowej, prowadzą do zaniku mowy. Chory przestaje kontrolować zwieracze, zanieczyszcza się. W tym czasie jest już unieruchomiony w

łożku, chociaż nie stwierdza się niedowładów. W ostatnim okresie, który trwa kilka miesięcy, najdłużej rok, chorzy mają pełną afazję, pozostają w pozycji embrionalnej, stwierdza się u nich wybitne wzmoczenie napięcia o typie pozapiramidowym, któremu często towarzyszą objawy uszkodzenia układu piramidowego, objawy deliberacyjne. Najczęstszą, bezpośrednią, przyczyną zgonu jest zapalenie płuc.

Już od roku istnieje przy Klinice Neurologicznej AM CSK I w Warszawie, Poradnia dla chorych z chorobą Alzheimera. Zdiagnozowana przez nas grupa chorych to głównie ludzie stosunkowo młodzi (60-70 lat) i w stadium już dość wyraźnie zaawansowanego procesu chorobowego. Do naszej poradni trafiają bowiem pacjenci, u których otępienie rozwija się wcześniej, niż to na ogół uważa się za fizjologiczne. W toku diagnozowania i leczenia wykonujemy następujące badania: EEG, tomografię komputerową, potencjały wywołane słuchowe, P300 (korowe potencjały poznawcze), oznaczamy w surowicy poziomy hormonów tarczycy, witaminy B12, kwasu foliowego. Chorzy są badani przez psychologa, który prowadzi również rozmowy psychotherapeutyczne z ich opiekunami. Każdy pacjent badany jest okresowo neurologicznie. Istnieje także możliwość konsultowania chorych przez psychiatrę.

Zdajemy sobie sprawę, że do naszej poradni trafia tylko niewielka grupa całej populacji chorych. Większość pacjentów otępiały, szczególnie samotnych praktycznie się nie leczy, a ich opiekunowie nie otrzymują żadnej pomocy. Chorzy trafiają do domów opieki bardzo rzadko i tylko wtedy, kiedy niemożliwa jest opieka w domu. Rodziny chorych z demencją są zostawione samym sobie. Ich sytuacja jest bardzo trudna, sprowadza się do trwania na codziennym 24-godzinnym dyżurze, całymi miesiącami bez możliwości odpoczynku od czuwania nad chorym. Z jednej strony bowiem nie można chorego umieścić w domu opieki z powodu braku miejsc i personelu, a z drugiej - opieka w domu często przekracza możliwości najbliższych.

Oprócz choroby Alzheimera, w grupie tzw. otępień korowych wyróżnia się *chorobę Picka*.

Diagnostyka różnicowa choroby Picka i choroby Alzheimera jest bardzo trudna. W obrazie klinicznym dominuje zespół czołowy, pamięć początkowo wydaje się być zachowana. W tomografii komputerowej - zanik wyraźnie nieproporcjonalnie dotyczy płatów czołowych i skroniowych. Wbrew przynależności do grupy otępień korowych, charakterystyczne dla tego schorzenia ciążka Picka występują głównie w jądrach podstawy. Inne neuropatologiczne cechy procesu starzenia, takie jak blaszki starcze, stwierdza się w korze nowej. Zwyrodnienie nerwowo-włóknikowe pojawia się rzadko, ale było także opisywane. Pomimo tendencji do niewyróżniania choroby Picka z grupy zespołów alzheimerowskich, ostatnio rozdział ten znowu obowiązuje.

*Otępienie podkorowe* jest rozpoznawane w wielu innych chorobach: chorobie Parkinsona, chorobie Huntingtona, w porażeniu nadjądrowym postępującym, w zwyrodnieniach rdzeniowo-mózdkowych, w chorobie Wilsona, w otępieniu wzgórzowym, w chorobie neuronu ruchowego, w chorobie rozsianych ciałek Lewy'ego, w zaniku wielosystemowym i w chorobie Hallervordena-Spatza. Omówię, niektóre z tych schorzeń, wymagające różnicowania w poradni dla chorych z chorobą Alzheimera.

*Choroba Huntingtona* charakteryzuje się dziedziczeniem autosomalnym dominującym. Od 2 lat jest możliwa diagnostyka genetyczna - co ma znaczenie wobec późnego wieku występowania pierwszych objawów. Objawy kliniczne - to, poza otępieniem, występowanie ruchów pływawiczych i objawów psychicznych poprzedzających otępienie. Uszkodzone struktury to: prążkowie, wzgórze, mózdzek i ostatecznie kora nowa. W uszkodzonych tkankach nie stwierdza się neuropatologicznych zmian starczych.

Różnicowanie *postępującego porażenia, nadjądrowego* z chorobą Alzheimera, jest stosunkowo łatwe ze względu na typowe porażenie mięśni gałkoruchowych, prowadzące do oftalmoplegii. Uszkodzenie (zwyrodnienie nerwowo-włóknikowe typu globoidalnego, zanik neuronów, pomnożenie gleju) obejmuje głównie jądra pnia, jądra podkorowe, mózdzek.

*Chorobie neuronu ruchowego* towarzyszy bardzo charakterystyczny zespół wynikający z zaniku neuronów rogu przedniego i zwyrodnienia dróg piramidowych, zaburzenia o typie zespołu otępiennego i pozapiramidowego. Występuje bardzo rzadko w krajach Europy i Ameryce, jest natomiast spotykane na wyspie Guam. Istnieją hipotezy dowodzące, że choroba z wyspy Guam, jest związana ze spożywaniem specjalnych zbóż, lub wynika z zatrucia pestycydami. Jednak fakt pojawiania się tego zespołu objawów poza tym endemicznym obszarem, chociaż bardzo rzadko, zdaje się przeczyć tym podejrzaniom.

*Multiple System Atrophy* (zanik wielosystemowy) łączy w sobie cechy trzech zespołów: degeneracji istoty czarnej, heredoataksji i zespołu Shy-Dragera. Zanik neuronalny dotyczy: prądkowia, istoty czarnej, jąder oliwy, jąder mostu i mózdzku.

*Choroba rozsianych ciałek Lewy'ego* stanowi postać pomostową, pomiędzy chorobą Alzheimera i Parkinsona. Klinicznie charakteryzuje się występowaniem halucynacji oraz objawami po-

przedzającymi wystąpienie zespołu klinicznego otępienia, to znaczy: wybitną utratą wagi, dominującymi zaburzeniami równowagi i zmianami w EEG (zwolnienie czynności podstawowej). Opisany obraz choroby ma odróżniać, chorobę rozsianych ciałek Lewy'ego od choroby Alzheimera i Parkinsona w badaniu klinicznym. W badaniu neuropatologicznym choroba ta charakteryzuje się obecnością ciałek Lewy'ego nie tylko w istocie czarnej, ale także w bardzo dużym nasileniu, w neuronach kory nowej. Równocześnie w korze nowej stwierdza się liczne blaszki starcze, a tylko niewielka liczba neuronów wykazuje cechy zwyrodnienia nerwowo-włókiennkowego.

Otępienie występujące u chorych z rozpoznaną *chorobą Parkinsona* zostanie omówione w innym rozdziale.

Różnicowanie wymienionych schorzeń z chorobą Alzheimera, często bardzo trudne w badaniu klinicznym, stwarza mniej trudności w badaniu neuropatologicznym dzięki charakterystycznemu obrazowi zmian histopatologicznych.

*Adres: Dr Maria Barcikowska, Klinika Neurologiczna AM, ul. Banacha 1A, 02-097 Warszawa*