

## Rodzinne występowanie demencji, zespołu Downa, przebyty uraz głowy oraz narkoza ogólna jako czynniki ryzyka w chorobie Alzheimera

*Familial incidence of dementia and Down's syndrome, a history of head trauma and general anaesthesia as risk factors in Alzheimer's disease*

ANNA PFEFFER-BACZUK<sup>1,2</sup>,  
MARIA BARCIKOWSKA<sup>1,2</sup>, ELŻBIETA ŁUCZYWEK<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Z Kliniki Neurologicznej AM w Warszawie

<sup>2</sup> Z Zakładu Neuropatologii CMDiK PAN w Warszawie

<sup>3</sup> Z Kliniki Neurochirurgii PAN w Warszawie

**STRESZCZENIE:** Przebadano występowanie 4 czynników ryzyka (obecność otępienia u bliskich krewnych, występowanie w rodzinie zespołu Downa, przebyty uraz głowy i przebyta narkoza) u 85 osób z prawdopodobną chorobą Alzheimera. Porównanie częstości występowania tych czynników w grupie badanej i w 30-osobowej grupie kontrolnej w tym samym wieku nie wykazało statystycznie znaczących różnic (red.).

**SUMMARY:** A group of 85 patients with probable Alzheimer's disease was examined for 4 risk factors (dementia in close relatives, Down's syndrome in the family, head trauma in the past, and a history of general anaesthesia). No statistically significant differences were found between the group under study and a control group of 30 persons matched for age, as regards these factors frequency of occurrence. (Eds.)

**Słowa kluczowe:** choroba Alzheimera/czynniki ryzyka

**Key-words:** Alzheimer's disease/risk factors

Choroba Alzheimera (ChA) dotyczy głównie ludzi w wieku podeszłym. Ocenia się, że zapada na nią około 5% populacji powyżej 65 r. ż., a po 90 roku życia choruje około 50% ludzi (Ghui). Jednocześnie na podstawie badań neuropatologicznych wiadomo, że otępienie starcze spowodowane jest w 55% przez ChA, w 22% przez otępienie wielozawałowe (OW), w 15% przez połączenie obu tych procesów, a tylko w 8% przyczyną demencji są zaburzenia metaboliczne, hormonalne i niedoborowe (Ghui). Wraz z rozwojem cywilizacji, postępem medycyny i związanym z tym wzrostem populacji ludzi starych częstotliwość ChA rośnie i zaczyna stanowić coraz większy problem zdrowotny i socjalny wielu społeczeństw (np. w USA jest na czwartym miejscu wśród

chorób prowadzących do zgonu wśród osób starych (Cummings). Dlatego też w ciągu ostatnich dziesięciu lat prowadzone były i są intensywne poszukiwania przyczyn tej choroby i chociaż nie są one jeszcze poznane, wyśuwane są i sprawdzane liczne hipotezy co do jej etiopatogenezy.

### CEL

Celem naszej pracy było sprawdzenie (badanie nad populacją pacjentów Przychodni dla Osób z Chorobą Alzheimera przy Klinice Neurologicznej AM), czy rodzinne występowanie demencji, występowanie zespołu Downa, uraz głowy z utratą przytomności i znieczulenie ogólne w wywiadzie, mogą być czynnikami ryzyka dla tego schorzenia.

## PACJENCI

Przebadano 85 pacjentów Przychodni dla Osób z Chorobą Alzheimera, spełniających kryteria potrzebne dla klinicznego rozpoznania prawdopodobnej ChA, w wieku od 54 do 81 lat (śr. 68,4) oraz 30 osób grupy kontrolnej (małżonków pacjentów i pacjentów innych oddziałów naszego szpitala, u których nie stwierdzono cech demencji), w porównywalnym wieku od 54 do 81 lat (śr. 68,4). Przebieg choroby był postępujący, a wywiad chorobowy co najmniej sześciomiesięczny.

## METODY

Każdy pacjent był badany neurologicznie i neuropsychologicznie. otępienie oceniane było na podstawie MMS (Folstein i wsp.), GDS (Reisberg i wsp.), BCRS (Reisberg i wsp.), a w Skali Hachinskiego uzyskiwali od 0 do 4 pkt. W celu wyłączenia innych przyczyn otępienia wykonywane były badania komputerowe mózgu, badania biochemiczne i hormonalne (T3, T4).

Z wywiadu uzyskano dane na temat występowania demencji wśród bliskich członków rodziny (rodzice, rodzeństwo), występowania wśród krewnych pierwszego stopnia dzieci z zespołem Downa, przebytego urazu głowy z utratą przytomności oraz zabiegów operacyjnych przeprowadzonych w narkozie ogólnej. Otępienie wielozawałowe (OW), jako przyczynę demencji, wyłączano na podstawie wywiadu (obecność wielu obciążających schorzeń naczyniowych), liczby punktów w skali ischemicznej Hachinskiego (powyżej 4) i obrazu badania komputerowego mózgu.

## WYNIKI I ICH OMÓWIENIE

W badanej populacji pacjentów z otępieniem stwierdzono wyższy procent osób z demencją wśród krewnych pierwszego stopnia (15,3%) niż w grupie kontrolnej (6,7%). Nie było żadnego przypadku występowania zespołu Downa zarówno wśród rodzin (rodzice, rodzeństwo) pacjentów jak i grupy kontrolnej. Uraz głowy w wywiadzie stwierdzono u 5

osób z ChA (w przedziale czasowym od 10 lat do 6 miesięcy przed wystąpieniem choroby), co stanowi 5,9% i u 2 osób z grupy kontrolnej, co stanowi 6,7%. Zabiegi w znieczuleniu ogólnym (w ciągu 10 lat przed wystąpieniem choroby) przeżyło 12 pacjentów, czyli 14,1%, oraz 4 osoby z grupy kontrolnej, co stanowi 13,3%. Ocena testem Chi<sup>2</sup> nie wykazała istotnych różnic w częstości występowania analizowanych czynników ryzyka w grupie osób chorych i osób "zdrowych" bez cech otępienia.

Spśród sprawdzanych czterech czynników ryzyka w naszej grupie pacjentów, jedynie rodzinne występowanie otępienia (rodzice, rodzeństwo) stwierdzane było wyraźnie częściej (ponad 2-krotnie) niż w grupie kontrolnej, choć nie wykazano znamienności statystycznej. W innych pracach, w których oceniano znacznie większe liczbowo grupy chorych, znamienność ta była przeważnie znajdowana (Breitner i wsp., Heyman i wsp., Amaducci i wsp., Broe i wsp., Shalat i wsp., Hofman i wsp.). Tylko Chandra i wsp. w badanej grupie chorych z ChA o późnym początku (powyżej 70 r. ż.) nie znaleźli istotnej różnicy w częstości występowania demencji wśród rodzin pacjentów i grupy kontrolnej. Jako jedną z możliwych przyczyn podawali właśnie późny wiek występowania objawów wśród członków rodziny chorego (w innych pracach wiek początku choroby z reguły był poniżej 70 r. ż.). Nie potwierdziły tego jednak badania innych autorów. Częstość pojawiania się otępienie u krewnych pacjentów o wczesnym i późnym wieku wystąpienia choroby, badane przez Breitnera i wsp. była taka sama. Również u Broe i wsp., gdzie 49% pacjentów było powyżej 80 r. ż., stwierdzono znaczące różnice pomiędzy chorymi a grupą kontrolną.

Oczywiście zawsze trzeba pamiętać, że występowanie demencji w rodzinie może być spowodowane innymi przyczynami, a nie tylko ChA. Na podstawie samego wywiadu często jest to niemożliwe do ustalenia. Występowanie kilku przypadków otępienia w rodzinie może też świadczyć o wpływie tych samych czynników środowiskowych, a nie dzie-

dziczenia. Poza tym zawsze istnieje możliwość błędu wynikającego z niedoskonałości zbieranego wywiadu. Opiekunowie pacjentów z ChA mogą mieć często znacznie większą wiedzę na temat obecności demencji w rodzinie niż osoby, które do tej pory nie stykały się z tym zagadnieniem. Potwierdzać te zastrzeżenia mogą wyniki pracy Mayeux i wsp., którzy porównując występowanie demencji w rodzinach chorych na ChA z grupą chorych z demencją z innych przyczyn lub z schorzeniami neurologicznymi bez demencji, nie znaleźli między nimi istotnych różnic. W obydwu grupach, natomiast, otępienie wśród krewnych pojawiało się znacznie częściej niż wśród krewnych grupy osób zdrowych. Również Farrer i wsp. nie stwierdzili różnicy między częstością występowania demencji u rodzin pacjentów z chorobą Alzheimera i chorobą Parkinsona. Oczywiście, możliwa rola dziedziczenia w etiologii ChA jest ogólnie akceptowana. Poza olbrzymią większością przypadków sporadycznych istnieje tzw. rodzinna postać ChA różniąca się wiekiem występowania początku choroby (Farrer i wsp., Spence i wsp., Cook i wsp.). W części rodzin chorzy występowały w kilku pokoleniach, a ryzyko zachorowania wśród dzieci osób chorych oceniano na około 50%, co sugerowało autosomalny dominujący typ dziedziczenia i obecność pojedynczego genu odpowiedzialnego za rozwój choroby.

Najczęściej jednak typ dziedziczenia pozostaje niejasny. Możliwy związek pomiędzy ChA a zespołem Downa spowodowanym, jak wiadomo, trisomią chromosomu 21 sugeruje m.in. stwierdzana obecność genu dla amyloidu w chromosomie 21, a także istniejące między tymi schorzeniami niewątpliwie powinowactwo neuropatologiczne, polegające na występowaniu zmian alzheimerowskich w prawie wszystkich mózgach chorych z zespołem Downa powyżej 35 roku życia (Wiśniewski i wsp.). Na częstsze występowanie zespołu Downa w rodzinach chorych z ChA po raz pierwszy zwrócił uwagę Heston w 1977 roku, a zależność ta znalazła później potwierdzenie

w wielu innych pracach (Breitner i wsp., Broe i wsp., Heyman i wsp., Heston i wsp.) choć nie we wszystkich (Amaducci i wsp., Chandra i wsp., Nee i wsp.). W obydwu badanych przez nas grupach nie stwierdzono żadnego przypadku zespołu Downa, ani w rodzinie pacjentów z ChA, ani osób z grupy kontrolnej. Być może ma to związek z małą liczebnością badanej przez nas grupy, a częstością występowania zespołu Downa: 1 na 1000 żywych urodzeń.

Znana od lat tzw. *dementia pugilistica*, rozwijająca się u bokserów, ze stwierdzanymi zmianami neuropatologicznymi, podobnymi do występujących w ChA, zwróciła uwagę na możliwy związek przebytego urazu głowy z tą chorobą (Critchley, Wiśniewski i wsp., Rudelli i wsp.). W piśmiennictwie publikowano wyniki świadczące bądź o znamienym statystycznie, częstszym jego występowaniu u pacjentów z porównaniu z grupami kontrolnymi (Heyman i wsp., Paschalis i wsp., Mortimer i wsp.) bądź nie stwierdzano żadnej różnicy, lub urazy głowy występowały częściej, ale różnice te nie były znamienne statystycznie (Shalat i wsp., Amaducci i wsp., Broe i wsp., Chandra i wsp.). W naszej grupie przypadków ChA urazy głowy nie występowały częściej niż w grupie kontrolnej. Mechanizm, w jakim przebyty uraz głowy miałby zwiększać ryzyko zachorowania na ChA, pozostaje nieznany. Według jednej z hipotez ubytek neuronów spowodowany urazem miałby przyspieszać wystąpienie otępienia przez nakładanie się na późniejszy, zależny od wieku, zanik komórek nerwowych.

W podobnym mechanizmie miałyby działać przebyta narkoza ogólna. W badanej przez nas grupie pacjentów częstość występowania znieczulenia ogólnego wśród chorych i grupy kontrolnej nie wykazywała istotnej różnicy, co jest zgodne z wynikami wielu innych prac.

## WNIOSKI

Reasumując, trzeba stwierdzić, że wiedza o możliwych czynnikach ryzyka w ChA, pomimo licznych prac w ciągu ostatniego dziesięciolecia pozostaje dość ograniczona, ze

względu na bardzo różne, często sprzeczne ze sobą wyniki badań. Można jedynie przypuszczać, że być może zewnętrzne czynniki środowiskowe odgrywają rolę wtórną przez

nakładanie się na istniejącą predyspozycję genetyczną.

### **Piśmiennictwo u Autorów**

*Adres: Dr Anna Pfeffer-Baczuk, Klinika Neurologiczna AM,  
ul. Banacha 1A, 02-097 Warszawa*