

# 6 KONFERENCJA ALZHEIMER EUROPE

Materiały pokonferencyjne



# A L Z H E I M E R

Warszawa - kwiecień 1996

<http://rcin.org.pl>



*Maria Barcikowska – Zakład Neuropatologii, Centrum Medycyny  
Doświadczalnej i Klinicznej PAN, Klinika Neuropatologiczna AM  
Anna Pfeffer-Baczkuk – Zakład Neuropatologii, Centrum Medycyny  
Doświadczalnej i Klinicznej PAN, Klinika Neuropatologiczna AM  
Marek Gołębiowski – Zakład Radiologii AM  
Anna Karwańska – Klinika Neuropatologiczna AM*

## **CHOROBA ALZHEIMERA O WCZESNYM I PÓŹNYM POCZĄTKU – OBSERWACJE KLINICZNE**

### **WSTĘP**

Klasyczna definicja choroby Alzheimera (chA) określa typowy dla niej wiek zachorowania jako przedstarczy, to znaczy mniej niż 65 lat. Początek choroby w wieku późniejszym powoduje, że w myśl tej definicji wolno nam rozpoznać jedynie otępienie starcze typu alzheimerowskiego. Jest to podział obowiązujący i stosowany w Polsce. W literaturze światowej rozróżnienie to zanika, główną przyczyną odejścia od niego są wyniki badań neuropatologicznych (Joachim i wsp., 1988). Jeżeli uznamy, że przyczyną chA jest obecność amyloidu w mózgu, nie ma powodu, aby rozpoznawać różne jednostki chorobowe w przypadku jeżeli czynnik sprawczy jest identyczny. Różnorodność klinicznych form chA niezależnie od wieku zachorowania jest znana od wielu lat (Chui i wsp., 1985, Mayeux i wsp., 1985).

Celem naszych badań była próba odpowiedzi na pytanie, czy obraz kliniczny prawdopodobnej chA o wczesnym początku różni się wyraźnie od przypadków, u których pierwsze objawy pojawiły się po 65 roku życia.

Istnienie charakterystycznego obrazu klinicznego chA o wczesnym początku odmiennego od tzw. otępienia starczego typu alzheimerowskiego mogłoby usprawiedliwić dotychczasowy podział lub też udowodnić, że w przeciwieństwie do wyników badań neuropatologicznych jest on zasadny.



## MATERIAŁ

Oceniano 112 chorych z prawdopodobną (Mc Khan i wsp., 1984) chA wylonionych z grupy pacjentów Poradni dla Osób z chorobą Alzheimera, przy Klinice Neurologicznej AM w Warszawie.

Grupę „młodych” tworzyli chorzy, u których wiek zachorowania był mniejszy niż 65 lat. Było to 63 chorych, w wieku 62,8 lat 4,9 lat, średni wiek zachorowania wynosił – 58,4 a czas trwania choroby 4,3 lat. Wśród tej grupy było 47 kobiet i 16 mężczyzn.

Grupę przypadków „starczych” stanowiło 49 chorych (37 kobiet i 12 mężczyzn) w wieku 73,9 lat 3,8 lat, średni wiek zachorowania wynosił 70,4, średni czas trwania choroby to 3,5 lat. Prawdopodobne rozpoznanie chA opierano na szczegółowym wywiadzie, wynikach testów i badań dodatkowych wykluczających inne niż degeneracyjne przyczyny otępienia. Posługiwano się skalą Hachinskiego, w celu wykluczenia przypadków z otępieniem wielozawałowym, a także w celu oceny stopnia zaawansowania otępienia: MMS (Mini Mental State, Folsteinów z 1975 roku), GDS (Global Deterioration Scale, Reisberg i wsp., 1982). Wykonywano w każdym przypadku rutynowe badania, a także oznaczano poziomy witaminy B 12, kwasu foliowego i poziomy hormonów tarczycy w celu wykluczenia otępienia niedoborowego i na tle nadczynności lub niedoczynności tarczycy. Każdy chory miał wykonywane badanie EEG i tomograficzne badanie komputerowe (TK) mózgu w projekcji umożliwiającej także wybiórczą ocenę stopnia zaniku hipokampa.

W czasie badania wstępnego przeprowadzono też badanie neurologiczne ze szczególnym uwzględnieniem oceny obecności objawów deliracyjnych, elementów zespołu parkinsonowskiego, objawów uszkodzenia mózdzku i objawów piramidowych.

Przy opracowaniu statystycznym materiału wykorzystano analizę korelacji: test zależności Cochran-Mantel-Haenszela (CMH statistics), i test Studenta. Hipotezy zerowe o braku korelacji lub braku zależności pomiędzy porównywanymi parametrami były odrzucane na poziomie istotności  $p < 0,05$ . podobnie hipoteza zerowa o równości średnich wartości analizowanych parametrów. Obliczenia wykonane zostały w systemie SAS.



## WYNIKI

Uwagę zwracała statystycznie wysoce istotna różnica pomiędzy badanymi grupami w ocenie zaniku uogólnionego w TK. W grupie o wczesnym okresie zachorowania było wyraźnie więcej przypadków bez cech zaniku w TK, chociaż rozpoznawano już cechy otępienia w badaniu klinicznym, niż w grupie o późniejszym początku. O ile w grupie „młodej” najwięcej przypadków oceniono na 2 (w skali trójstopniowej), to w grupie „starczej” odpowiednio na 3 ( $p=0,003$ ). (tabela 1 ryc. 1).

Podobnie oceniono zanik hipokampa (tabela 2, ryc. 2). W grupie o wczesnym początku wyraźnie częściej nie stwierdzono zaniku hipokampa w ogóle lub w minimalnym stopniu, w przeciwieństwie do grupy o późnym początku, gdzie zanik hipokampa był wyrażony w znacznie większym nasileniu ( $p<0.01$ ).

W obu badanych grupach stwierdzono wysoce zmienną statystycznie zależność pomiędzy czasem trwania choroby a narastaniem objawów otępienia ocenionych w obu skalach MMS i GDS.

Chorzy z czasem zachorowania przed 65 rokiem życia ocenieni są w skali GDS 5 i 6 i różnica ta jest statystycznie znamienna przy  $p<0.04$ .

Przypadki rodzin, w których chA występowała częściej niż u jednego członka rodziny występowały w obu badanych grupach w tym samym procencie (ok.10%).

W badaniu neurologicznym nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic (tabela 3) w częstości pojawiania się objawów mózdkowych, piramidowych, ani deliberacyjnych. Zaobserwowano jednak tendencję do częstszego pojawiania się objawów uszkodzenia mózdku w grupie przypadków starszych (9 przypadków z 49). W grupie przypadków młodych i starszych nie stwierdzono statystycznie znamiennej zależności pojawiania się objawów parkinsonowskich od czasu trwania choroby, a także od wieku, w którym pojawiły się objawy.

Pomimo braku znamienności statystycznej obserwowano jednak tendencję do częstszego pobudzenia (26 na 63 przypadki) i „rozmów z lustrem” (10 przypadków z 63) w grupie o wczesnym początku.



Tabela 1

NASILENIE UOGÓLNIONEGO ZANIKU KOROWEGO  
W BADANYCH GRUPACH W TOMOGRAFII KOMPUTEROWEJ  
( $p < 0.003$ ).

STOPIEŃ ZANIKU W SKALI TRZYSTOPNIOWEJ

	0	1	2	3
LICZBA PRZYPADKÓW <65 LAT	8	9	27	13
LICZBA PRZYPADKÓW >65 LAT	1	2	14	23

Tabela 2

OCENA ZANIKU HIPOKAMPA W BADANIU TOMOGRAFII  
KOMPUTEROWEJ W SKALI TRZYSTOPNIOWEJ W OBU  
GRUPACH ( $p < 0.01$ ).

	0	1	2	3
LICZBA PRZYPADKÓW <65 LAT	9	2	19	18
LICZBA PRZYPADKÓW >65 LAT	2	2	9	24



Tabela 3

Wyniki w obu badanych grupach, różnice  
bez znamienności statystycznej

LICZBA PRZYPADKÓW	MŁODYCH	STARYCH
OBJAWY I DANE Z WYWIADU	47 (63)	37(49)
LICZBA KOBIET	4 (63)	5 (49)
RODZINNOŚĆ WYSTĘPOWANIA	25 (63)	8(49)
OBJAWY PARKINSONOWSKIE	6 (61)	4 (49)
PRZYJMOWANIE NAKOMU	6 (62)	9 (48)
OBJAWY MÓZDŹKOWE	18 (62)	17 (84)
OBJAWY PIRAMIDOWE	26 (61)	24 (48)
POBUDZENIE	26 (61)	24 (48)
PRZYJMOWANIE PROMAZYNY	9 (61)	3 (48)
ROZMOWY Z LUSTREM	10 (61)	4 (48)
OBJAWY DELIBERACYJNE	30 (62)	19 (48)
OBJAWY PSYCHOTYCZNE	16 (56)	11 (44)

() – Liczba przypadków w badanej grupie



## DYSKUSJA

Choroba Alzheimera o wczesnym początku różni się od przypadków o późniejszym początku przede wszystkim wolniej postępującym zanikiem korowym – uogólnionym jak i dotyczącego układu limbicznego (hipokampa) w badaniu radiologicznym, chociaż testy wykazują już zaawansowane cechy otępienia. „Młodzi” chorzy szybciej też zgłaszają się do lekarza szukając pomocy. W przypadkach młodych obserwowano tendencję do częstszego pojawienia się pobudzenia i „rozmów z lustrem”. Może to wynikać z udowodnionego przez Arai H i wsp. w 1992 roku głębszych zaburzeń transmitterowych u młodszych pacjentów z chorobą Alzheimera. Na podstawie naszych badań nie zaobserwowano częstszego pojawiania się objawów parkinsonowskich w grupie przypadków o wczesnym początku, wbrew opublikowanemu uprzednio wynikom prac (Roth M., 1986, Wallin A., Blennow KJ, 1992). Wydaje się więc, że na podstawie przedstawionych wyników wiek pojawienia się pierwszych objawów nie ma istotnego znaczenia w przejawach klinicznych choroby, ani nie ma znaczącego wpływu na jej przebieg. Podobne wnioski wynikają także z prac innych autorów (Dastoor DP, Cole MG., 1985, Becker JT i wsp., 1988, Selnes OA. i wsp., 1988, Haupt M. i wsp. 1992). Ostatnie doniesienia na temat badania neuropsychologicznego także nie potwierdzają różnicy pomiędzy chorymi, u których objawy pojawiły się wcześniej czy późno. (Rubin E.H. i wsp. 1993). W naszym materiale nie stwierdzono też nawet tendencji do częstszego występowania przypadków rodzinnych w grupie chorych z wczesnym początkiem, wbrew dotychczasowym wynikom innych (Fratiglioni L., 1993, Scheltens P. i wsp., 1993). Wynika to z tego, że wśród naszych chorych nie było przypadków, u których choroba pojawiłaby się przed 40 rokiem życia, nie było tym samym przypadków dziedziczących w sposób autosomalnie dominujący.

Wydaje się, że wyciągnięcie pełniejszych wniosków będzie jednak możliwe po upływie lat i dalszej systematycznej, okresowej ocenie naszych chorych w badaniach dynamicznych. Można jednak stwierdzić, że w grupie 112 badanych przez nas chorych nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic w zakresie obrazu klinicznego w grupie chorych o początku zachorowania przed i po 65 roku życia, w badaniu jednorazowym.



## PIŚMIENICTWO

1. Arai H., Ichimiya Y., Kosaka K., Moroji T., Iizuka R., *Neurotransmitter changes in early and late – onset Alzheimer type dementia*, Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry, 1992, 16, 883-890.
2. Becker JT., Huff FJ, Nehers RD., Holland A., Boller F., *Neuropsychological Function in Alzheimer's disease. Pattern of impairment and rates of progression*. Arch Neurol, 1988, 45, 263-268.
3. Chui C., Lee H., Henderson VW., Moy AC., *Clinical subtypes of dementia of the Alzheimer type*, Neurology, 1985, 35, 1544-1550.
4. Dastoor DP., Cole MG., *The course of Alzheimer's disease: An uncontrolled longitudinal study*. J Clin Exp Gerontol 1985, 7, 289-299.
5. Fratiglioni L., *Epidemiology of Alzheimer's disease. Issues of etiology and validity*. Acta Neurol Scand Suppl, 1993, 145, 1-70.
6. Haupt M., Kurz A., Pollman S., *Severity of symptoms and rate of progression in Alzheimer's disease: A comparison of cases with early and late onset*. Dementia, 1992, 3, 21-24.
7. Joachim Cl., Morris JH., Selkoe DJ., *Clinically Diagnosed Alzheimer's disease: autopsy results in 150 cases*, Ann Neurol, 1988, 34, 50-56.
8. Mayeux R., Stern Y., Spanton S., *Heterogeneity in dementia of the Alzheimer type. Evidence of subgroups*, Neurology, 1985, 35, 453-461.
9. Mc Khan G., Drachman D., Folstein M., Katzman R., Price D., Stadlan EM., *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease*, Neurology, 1984, 34, 939-944.
10. 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.
11. Roth M., *The association of clinical and neurological findings and its bearing on the classification and aetiology of Alzheimer's disease*. Br Med Bull, 1986, 42, 42-50.
12. Rubin EH., Kinsccher DA., Morris JC., *Psychopathology in younger versus older persons with very mild and mild dementia of the Alzheimer type*, Am J Psychiatry, 1993, 150, 639-642.

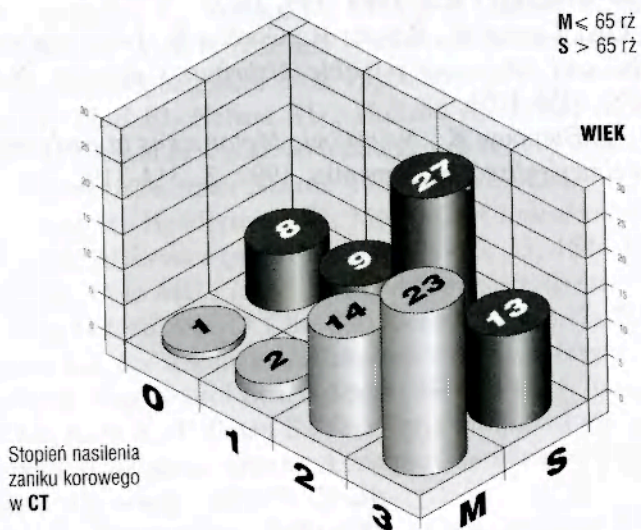




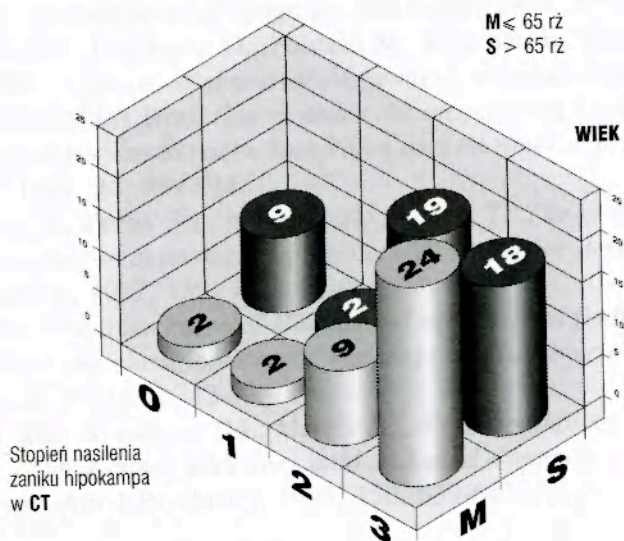
13. Scheltens P., Vermersch P., Leys D., *Heterogeneity of Alzheimer's disease*, Rev Neurol Paris, 1993, 149, 14-25.
14. Selnes OA., Carson K., Rovner B., Gordon B., *Language dysfunction in early- and late onset possible Alzheimer's disease*. Neurology, 1988, 38, 1053-1056.
15. Wallin A., Blennow K., *Neurologic Motor signs in early and late onset Alzheimer's disease*, Dementia, 1992, 3, 314-319.



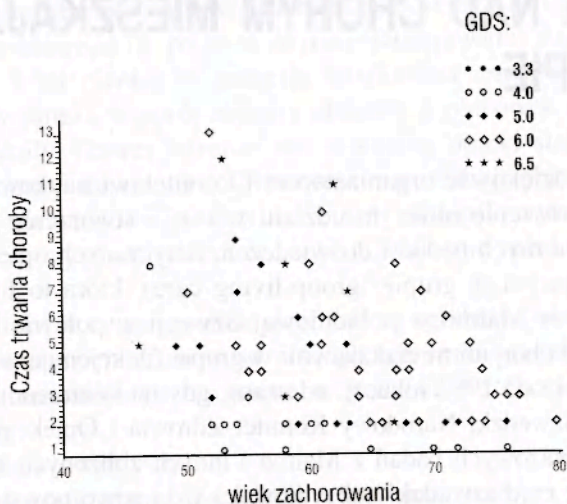
**Uogólniony zanik korowy w badanych grupach wiekowych**



**Zanik hipokampa w badanych grupach wiekowych**

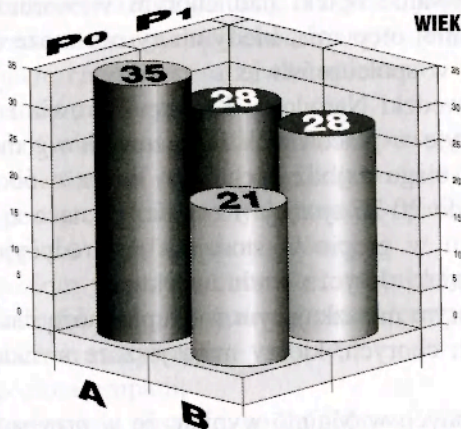


### Wiek zachorowania



### Objawy zespołu Parkinsona w grupach wczesnego i późnego zachorowania

A < 65 rż  
B > 65 rż



Po – bez objawów parkinsonizmu  
P1 – z objawami parkinsonizmu





**Risperdal** TRADEMARK  
RISPERIDONE



**JANSSEN-CILAG**

Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

<http://rcin.org.pl>