

Otępienie



Alicja Klich-Rączka
Katedra Chorób Wewnętrznych
i Gerontologii CM UJ w Krakowie

Opis przypadku

Pacjent l.80 GR z zawodu ślusarz
(wykształcenie - 8 lat nauki) zgłosił się
do poradni geriatrycznej pod opieką żony.
Wywiad zebrany od pacjenta i jego żony

Opis przypadku

Główne dolegliwości – wywiad od pacjenta:

- neguje zaburzenia pamięci
- skarży się jedynie na niewielkie osłabienie, neguje konieczność diagnostyki i leczenia

Główne dolegliwości (wywiad od żony):

- zaburzenia pamięci (zwłaszcza świeżej)
- zaburzenia orientacji, głównie w czasie, mniejsze w przestrzeni
- trudności w koncentracji uwagi
- nietrzymanie zwieraczy
- bierność, wycofanie społeczne
- zniesiony krytycyzm
- przestawienie rytmu dobowego sen-czuwanie
- okresowo, od ok. 2 miesięcy objawy wytwórcze (omamy wzrokowe, urojenia okradania, trucia przez żonę)

Opis przypadku - COG

- MMSE - 15/30 pkt (wynik skorygowany 18/30)
- Test zegara – 3/10
- ADL – 4/6
- Skala Barthel - 60/100
- IADL - 17/27
- Test Tinetti – 16/28
- GDS – 4/15
- Skala MNA- 25/30

Opis przypadku – ocena zaburzeń poznawczych

Pacjent zorientowany autopsychicznie, częściowo nieorientowany allopsychicznie (całkowicie zaburzona orientacja co do czasu, częściowo zachowana orientacja co do miejsca), z nasilonymi zaburzeniami pamięci świeżej, z mniejszymi zaburzeniami pamięci odległej, z zaburzoną zdolnością planowania, myślenia abstrakcyjnego, koncentracji uwagi, ze zniesionym krytycyzmem (anosognozja), bez zaburzeń nastroju, bez stwierdzanych objawów wytwórczych w trakcie badania.

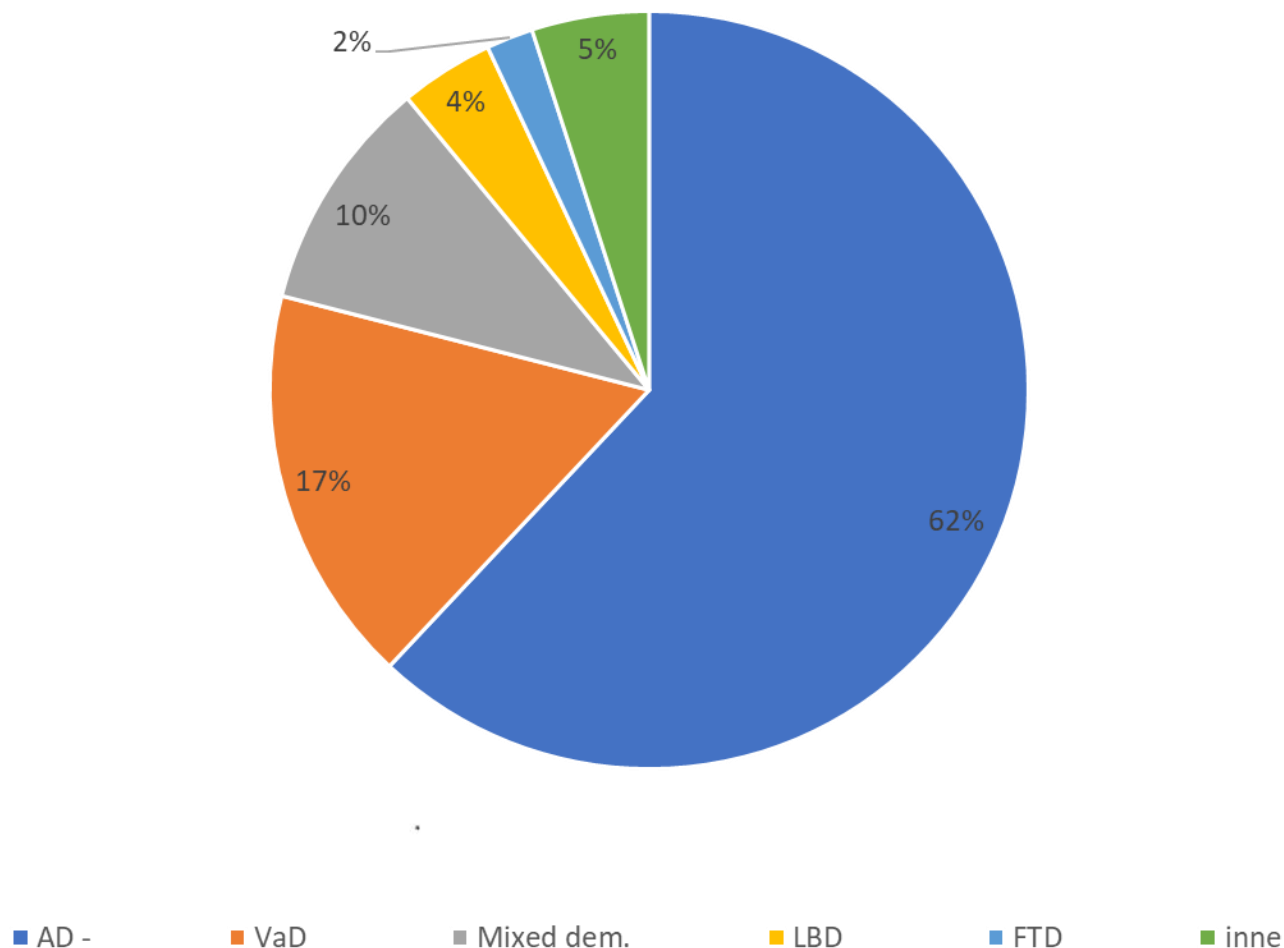
Definicja otępienia

(wg ICD-10 – WHO 1992)

Otępienie jest zespołem spowodowanym chorobą mózgu, zwykle o charakterze przewlekłym lub postępującym, w którym zaburzone są takie wyższe funkcje korowe (funkcje poznawcze), jak: pamięć, myślenie, orientacja, rozumienie, liczenie, zdolność uczenia się, język i ocena

Upośledzeniu funkcji poznawczych towarzyszą zwykle, a czasami je poprzedzają, zaburzenia sfery emocjonalno-motywacyjnej oraz obniżenie kontroli nad zachowaniem.

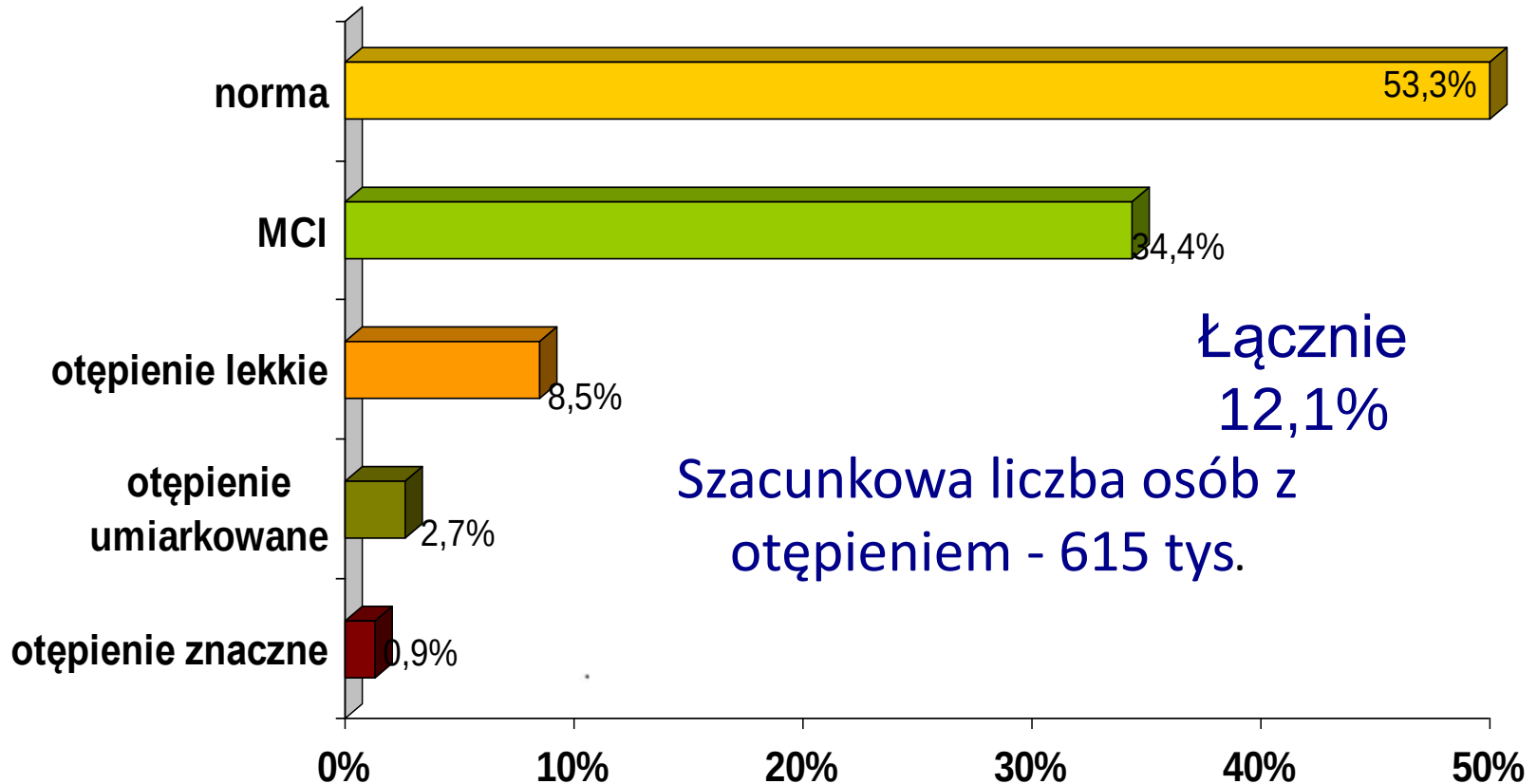
Rozpowszechnienie otępień



Wilkinson T et al.: Identifying dementia outcomes in UK Biobank: a validation study of primary care, hospital admissions and mortality data. Eur J Epidemiol. 2019 Jun;34(6):557-565.

Częstość (w %) zaburzeń funkcji poznawczych w Polsce

(badania przesiewowe - MMSE skorygowany)



Kryteria diagnostyczne wg Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego – DSM-IV (1994)

A. Zaburzenia funkcji poznawczych

- I. zaburzenia pamięci
- II. afazja, agnozja, apraksja, zaburzenia działań wykonawczych (np. planowanie, organizowanie)
- B. Zaburzenia powyższe upośledzają funkcjonowanie społeczne lub zawodowe
- C. Stopniowy początek i ciągłe narastanie zaburzeń
- D. Zaburzenia poznawcze nie są spowodowane innymi chorobami OUN, chorobami somatycznymi i psychicznymi
- E. W/w zaburzenia nie występują wyłącznie w czasie majaczenia

Do rozpoznania otępienia wymagane są co najmniej dwa zaburzenia funkcji poznawczych, w tym pamięci, spełniające także kryteria B,C,D i E

Zaburzenia poznawcze wtórne

choroby somatyczne:

niedoczynność tarczycy

niedobór B12

zaburzenia metaboliczne

niewydolność narządowa

leki:

uspakajające, nasenne

neuroleptyki

p-depresyjne

p-cukrzycowe

alkohol, używki

choroby psychiczne:

depresja

Schizofrenia

choroby

neurologiczne:

guz mózgu pierwotny
i przerzutowy

wodogłowie

normotensyjne

przewlekły krwiał

podtwardówkowy

Kryteria klasyfikacyjne w AD wg NIA/AA

National Institute on Aging/Alzheimers's disease Association
(McKhann i wsp. 2011)

1. Bezobjawowy przebieg choroby
2. Łagodne zaburzenia poznawcze
3. **Otępienie:**
 - A. Prawdopodobne otępienie w AD
 - B. Możliwe otępienie w AD
 - C. Prawdopodobne lub możliwe otępienie w AD ze zwiększonym stopniem pewności

Kryteria wg NIA/AA: prawdopodobne ośpienie w AD (McKhann i wsp. 2011)

Spełnione kryteria wg ICD-10 lub DSM-IV oraz dodatkowo stwierdza się:

1. Skryty początek (miesiące - lata)

2. Jednoznaczny wywiad o pogorszeniu funkcjonowania poznawczego

3. Ubytki funkcjonowania społecznego

(ustalone w oparciu o wywiad i badanie kliniczne) należące do jednej z kategorii:

- Zaburzenia amnestyczne
- Zaburzenia nieamnestyczne

MCI - Kryteria diagnostyczne wg *National Institute on Aging/Alzheimers's disease Association– NIA/AA*

1. Zaniepokojenie związane ze zmianą sprawności poznawczej zgłaszane przez pacjenta, informatora lub klinicystę
2. Obiektywne dowody na pogorszenie dotyczące jednego lub kilku obszarów poznawczych (zwykle łącznie z pamięcią)
3. Zachowana samodzielna zdolność codziennego funkcjonowania
4. Brak otępienia

(Albert i wsp. 2011)

Przesiewowe metody oceny zaburzeń funkcji poznawczych

- Krótka Ocena Stanu Psychicznego –
Mini Mental Test Examination –MMSE
- Test zegara (*Clock Drawing Test*, CDT)
- Montrealska Skala Oceny Funkcji Poznawczych - test MoCA
(*Montreal Assessment Cognitive*)

Zaburzenia funkcji poznawczych wg MMSE

- Norma: 28-30 pkt
- Łagodne zaburzenia poznawcze
(*Mild Cognitive Impairment, MCI*): 24-27 pkt
- Ołępienie w lekkim stopniu zaawansowania:
19-23 pkt
- Ołępienie umiarkowane (łredni stopień
zaawansowania): 11-18 pkt
- Ołępienie w znacznym (głębokim) stopniu
zaawansowania: 0-10 pkt

AD - obraz kliniczny otępienia w stopniu lekkim

- Chory zwykle zamieszkuje jeszcze sam, ale wymaga nadzoru
- Na tym etapie choroby często pojawiają się zaniedbania, błędy w terapii, we właściwym odżywianiu
- Chory, zwłaszcza wykształcony, z bogatym słownictwem, zwykle pozoruje lepszy stan funkcjonalny
- Rodzina często nie dostrzega zagrożenia w samodzielnym funkcjonowaniu
- Chory zwykle prowadzi jeszcze samochód

AD - obraz kliniczny otępienia w stopniu umiarkowanym

- bardziej nasilone zaburzenia pamięci świeżej i odległej
- większe trudności w odnajdowaniu słów
- początkowe trudności w rozumieniu mowy, ubieraniu się
- pacjent nie może bez opieki poruszać się poza domem
- nasilają się trudności w gospodarowaniu pieniędzmi
- niemożność podejmowania złożonych decyzji
- mogą pojawić się objawy parkinsonowskie
- zazwyczaj pojawiają się tu zaburzenia zachowania i objawy psychotyczne
(behavioral and psychological symptoms of dementia – BPSD)
= zaburzenia neuropsychiatryczne (*neuropsychiatric symptoms –NPS*)
- spośród BPSD/NPS w tym etapie typowa apatia, niepokój, drażliwość i depresja

AD - obraz kliniczny otępienia w stopniu znacznym

- niemożność trafienia do własnego domu
- zubożenie słownictwa → wydawania niezrozumiałych dźwięków → bezgłos
- brak rozumienia mowy
- trudności w ubieraniu, zaniedbania higieniczne, brak kontroli zwieraczy
- nasilają się objawy BPSD (niepokój, pobudzenie, agresja, objawy wytwórcze)
- mogą towarzyszyć objawy parkinsonowskie, napady padaczkowe oraz mioklonie
- całkowita niesamodzielność w podstawowej samoobsłudze i zaspakajaniu podstawowych potrzeb życiowych,
- zaburzenia chodu, zaleganie w łóżku
- trudności w przyjmowaniu posiłków
- powikłania unieruchomienia

Etjopatogeneza AD

Zanik neuronów, pogorszenie ich funkcji, uszkodzenie połączeń synaptycznych spowodowane 2 patologicznymi białkami:

- **β - amyloid ($A \beta$)**
- **hiperfosforylowane białko tau**

Pojawienie się $A \beta$ zewnątrzneuronalnie oraz wewnątrzneuronalnie białka tau prowadzi do śmierci neuronów. Śmierć neuronu $\rightarrow$ $\downarrow$ produkcji przekźników mózgowych, w tym kluczowej dla choroby Alzheimera **acetylocholiny**.

Obniżony jest także w AD poziom serotoniny, noradrenaliny i dopaminy

Objawy kliniczne pojawiają się po wyczerpaniu możliwości kompensacyjnych mózgu

(przy zmniejszeniu się liczby neuronów $\sim < 50\%$)

Czynniki ryzyka AD niemodyfikowalne

- Wiek
- Jednogenowe dziedziczenie autosomalne dominujące -nosicielstwo mutacji genów dla białka prekursorowego β -amyloidu (*amyloid precursor protein* - APP) lub presenilin 1 i 2 (enzymów odszczepiających β -amyloid od APP) $\rightarrow$ ryzyko zachorowania $\sim 100\%$, występuje u 1,5% - 5 % AD
- Polimorfizm genu apolipoproteiny E (APO E) $\rightarrow$ nosicielstwo dwu alleli $\epsilon 4 \rightarrow \uparrow$ ryzyko zachorowania kilkunastokrotnie
- $\rightarrow$ nosicielstwo jednego allelu $\epsilon 4 \rightarrow \uparrow$ ryzyko zachorowania kilkukrotnie)
- Izoforma $\epsilon 2 \rightarrow$ działanie ochronne
- Płeć (badania sugerują przewagę kobiet)

Czynniki ryzyka AD modyfikowalne

- Naczyniowe czynniki ryzyka
 - Poziom wykształcenia
 - Samotne życie
 - Brak kontaktów towarzyskich i rodzinnych
 - Niewystarczająca aktywność ruchowa
 - Używki (alkohol, papierosy) – wtórnie poprzez uszkodzenie naczyń
 - Nieleczona głuchota, brak jej wczesnego aparaturowania
 - Wieloletnia, zaniedbana zaćma
 - Zwrodnienie plamki żółtej
-
- Apostolova LG. Alzheimer Disease.Continuum (Minneap Minn). 2016 Apr;22(2 Dementia):419-34

AD - naczyniowe czynniki ryzyka - mechanizm:

- uszkodzenie ultrastruktury kapilar mózgowych
- depozycja kolagenu typu IV → proces włóknienia
- pogrubienie błony podstawnej kapilar →
- zwolnienie transportu substancji odżywczych do neuronów, upośledzenie eliminacji toksycznych produktów przemiany materii
- niedokrwienie → stymulacja amyloidogenezy
- uszkodzenie bariery krew-mózg → ↑ złogów A β
- niedokrwienie → ↑ hiperfosforylacji białka tau

Otępienie czołowo-skroniowe

(*frontotemporal dementia - FTD*) kryteria diagnostyczne (Mc Khann i wsp. 2001)

1. **Zaburzenia zachowania lub deficyt poznawczy:**
 - a. wczesne i postępujące **zmiany osobowości i zachowania** – niewłaściwe działania i reakcje, odhamowanie, brak krytycyzmu – **wariant czołowy**
 - b. wczesne i postępujące **zaburzenia językowe** (zaburzenia ekspresji mowy lub trudności z nazywaniem i rozumieniem słowa), objaw tzw. **pustej mowy - wariant skroniowy**
2. Deficyt w/w zaburza funkcjonowanie społeczne, zawodowe
3. Powolny początek i postępujący charakter
4. Zaburzenia w/w nie są spowodowane inną chorobą OUN i nie występują w delirium
5. Wykluczone są inne choroby psychiczne

Otępienie z ciałami Lewy'ego

(*Dementia with Lewy Bodies* – DLB - kryteria wg Mc Keith i wsp. 2017)

Otępienie + występowanie poniższych objawów:

→ $2/4$ =prawdopodobna LBD

→ $1/4$ = możliwa LBD

- fluktuacje zaburzeń poznawczych
- nawracające omamy wzrokowe
- objawy parkinsonowskie

(wystarczy jeden z objawów: drżenie, bradykineza, sztywność)

- zaburzenia snu w fazie REM

Otępienie naczyniowe (kryteria wg NINDS–AIREN-1993)

Otępienie + następujące zmiany:

choroba naczyń mózgowych manifestująca się obecnością ogniskowych objawów neurologicznych, potwierdzona w neuroobrazowaniu:

- mnogie zawały związane z chorobą dużych naczyń
- zawały strategiczne
- liczne zawały lakunarne w jądrach podstawy i istocie białej
- nasilone uszkodzenia okołokomorowe istoty białej
- Kombinacje tych zmian
- zależność między obiema chorobami:

początek otępienia w ciągu trzech miesięcy od rozpoczęcia udaru lub nagłe pogorszenie w zakresie funkcji poznawczych

National Institute for Neurological Disorders and Stroke with the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences)

Choroba Alzheimera - leczenie

Inhibitory acetylocholinesterazy:

- donepezil
rivastygmina

Memantyna - antagonist receptor NMDA

(kwasu N-metylo-D-asparginowego)

- działanie prokognitywne i neuroprotekcyjne,
- ochrona neuronów przed toksycznym działaniem nadmiernej stymulacji glutaminergicznej i beta-amyloidu

Zaburzenia neuropsychiczne (NPS) w otępieniu

Uaktualnione zasady terapii. Parnowski T, Szczudlik A, Sobów T, Gabryelewicz T. 2018

Zaburzenia afektywne, lękowe i zaburzenia snu	Zaburzenia psychotyczne	Zaburzenia zachowania (behawioralne)
Chwiejność afektywna	Urojenia	Apatia i wycofanie społeczne
Depresja	Halucynacje	Agresja słowna i fizyczna, wrogość, krzyczenie
Nastroj euforyczny	Mylne rozpoznawanie osób (misidentyfikacja)	Rozhamowanie, przeklinanie
Reakcje dysforyczne i katastroficzne		Bezczelowe chodzenie, błądzenie
Lęk, obawy, fobie		Ciągłe pytanie o to samo, nieodstępowanie opiekuna
Zaburzenia snu i czuwania		Negatywizm, upór, przekora
		Niewłaściwe zachowania społeczne i seksualne
		Niepokój i pobudzenie

BPSD – postępowanie

- Określenie sytuacji i przyczyn mogących powodować objawy (telewizor, lustro, kąpiel)
- Wykluczenie przyczyn somatycznych
- Wdrożenie postępowania niefarmakologicznego
- Wczesne włączenie AChEI i/lub memantyny
- Włączenie małej dawki neuroleptyku nowej generacji i /lub trazodonu,
po 3 miesiącach od ustabilizowania objawów redukcja dawki

Algorytm leczenia zaburzeń neuropsychicznych w otępieniu alzheimerowskim

I. Zweryfikuj rozpoznanie otępienia w chorobie Alzheimera

II. Zweryfikuj prawidłowość dawki terapeutycznej donepezylu/riwastygminy i/lub memantyny
Podaj dawkę terapeutyczną, rozpoczynając leczenie od dawki startowej (..)

Donepezil (5mg) - 10 mg

Riwastygmina (3 mg) - 6-13,3 mg

Memantyna (5mg) - 20 mg

III. Oceń rodzaj zaburzeń zachowania

Wyklucz czynniki wywołujące: ból, leki, hałas, zachowania opiekuna

Wyklucz czynniki wyzwalające: np. kąpiel, posiłki, samotność

Zastosuj oddziaływanie nefarmakologiczne: zmniejszenie izolacji chorego, zastosuj powtarzalny schemat zajęć chorego, edukacja opiekuna

Zwiększaj dawkę leków bardzo wolno - oceń bezpieczeństwo terapii. Pamiętaj, że chorzy reagują na niskie dawki!!

Depresja

Citalopram 10-30 mg
Sertralina 50-150 mg

Jeżeli brak poprawy
po 4-6 tyg:

1. dodaj sedatywny
LPD np. Mirtazapina
15-30 mg

2. Zmień LPD na
Wenlafaksynę 37.5-
150 mg

lub Bupropion 150-
300 mg
lub Moklobemid 150-
300 mg

Jeżeli brak poprawy:
Dodaj Lamotryginę
25-100 mg

Pobudzenie/agresja

Tiapyrid 50-300mg
Kwas walproinowy
150-600 mg

albo

Karbamazepina
50-300 mg
albo Trazodon
25-300 mg

Jeżeli wystąpią
objawy psychotyczne:
Risperidon 0.5-2 mg
Kwetiapina 25-150 mg
Olanzapina 2.5-10 mg

Lęk

Przewlekły o
niewielkim nasileniu:
Buspiron 10-30 mg
lub Citalopram
10-20 mg
lub Tianeptyna
12.5-25 mg

Napadowy lub
znacznie nasilony:
dodaj Lorazepam
1-2 mg
nie dłużej niż przez 3
tygodnie
lub Hydroksyzynę 10-
30 mg

Psychoza

Risperidon 0.25-2 mg
lub Kwetiapina 25-150 mg
lub Aripirazol 5-15mg
lub Olanzapina 2.5-7.5 mg

Jeżeli brak reakcji:
zmiana na inny lek
przeciwpyschotyczny
lub dodanie
Kwasu walproinowego
300-600 mg
lub dodanie Buspironu 10-
30 mg

Jeżeli leki nie będą działać
lub wystąpią objawy
niepożądane, odstaw i
podaj w monoterapii:
Citalopram 10-20mg
lub Escitalopram 5-10mg

Zaburzenia snu

Aktywizacja w ciągu
dnia, higiena snu
Jeżeli brak reakcji:
Melatonina 10 mg
Trazodon 25-150 mg
Mirtazapina 15-30 mg

Jeżeli brak reakcji,
stosuj jak najkrócej:
Hydroksyzyna 10-30mg
lub Zopiklon 3.75-
7.5mg
lub Zolpidem 5-10 mg

Gdy zaburzenia snu +
zaburzenia zachowania
Tiapyrid 50-200 mg
Kwetiapina 25-150 mg