

Beata Hausz-Piskorz¹,
Krzysztof Buczkowski^{1, 2}

¹Ośrodek Kształcenia Lekarza Rodzinnego
Szpitala Uniwersyteckiego
im. A. Jurasza w Bydgoszczy

²Katedra i Zakład Lekarza Rodzinnego
Collegium Medicum im. L. Rydygiera
w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu

Diagnostyka i leczenie choroby Alzheimera w warunkach praktyki lekarza rodzinnego

Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease in general practice

STRESZCZENIE

Choroba Alzheimera (AD) jest chorobą pierwotnie zwyrodnieniową mózgu, spowodowaną odkładaniem się w nim patologicznych białek. Charakteryzuje się postępującą utratą pamięci i pogorszeniem funkcji poznawczych. W Polsce około 500 tys. osób choruje na otępienie, w tym połowa na AD. Bezspornym czynnikiem ryzyka jest wiek. Patofizjologia choroby jest złożona i wieloczynnikowa. Podstawą rozpoznania otępienia typu alzheimerskiego powinny być kryteria ICD-10 lub DSM-IV. Przebieg kliniczny otępienia możemy podzielić na 3 fazy: otępienie łagodne, średnio zaawansowane i bardzo zaawansowane. Szczegółowy opis objawów i przebiegu klinicznego zawiera skala *Global Deterioration Scale* (GDS), która także określa stopień zaawansowania AD. Lekarz rodzinny może wykonać dwa testy przesiewowe: krótką skalę oceny stanu psychicznego MINI-MENTAL (MMSE) oraz test rysowania zegara (CDT). W leczeniu objawów AD stosuje się inhibitory acetylocholinesterazy, memantynę. Opieka nad pacjentem z AD wymaga współpracy lekarza rodzinnego z wieloma specjalistami.

Forum Medycyny Rodzinnej 2013, tom 7, nr 4, 198–207

słowa kluczowe: choroba Alzheimera, skala GDS, lekarz rodzinny

ABSTRACT

Alzheimer disease (AD) is chronic neurodegenerative disorder caused by accumulation of pathological proteins. It is characterized by progressive memory loss and cognitive dysfunction. There are 500 thousand people suffering from dementia in Poland and half of them suffer from AD. The pathogenesis of AD is complex and prevalence is connected with age. Making diagnosis should be based on criteria proposed in ICD-10 or DSM-IV. There are three main stages: moderate, moderately severe and severe dementia. *Global Deterioration Scale* describes stages of AD according to deficits in cognition and function. Family physician can use two screening tests: mini-mental state examination (MMSE) and clock drawing test

Adres do korespondencji:

dr n. med. Beata Hausz-Piskorz
Ośrodek Kształcenia Lekarza Rodzinnego
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9
Bydgoszcz 85-094
e-mail: beata81@poczta.onet.pl

(CDT). Cholinesterase inhibitors and memantine are used in pharmacotherapy. A care for AD patient demands family physician cooperation with many specialists.

Forum Medycyny Rodzinnej 2013, vol 7, no 4, 198–207

key words: Alzheimer disease, Global Deterioration Scale, family physician

WSTĘP

Choroba Alzheimera (AD) jest chorobą pierwotnie zwyrodnieniową mózgu, spowodowaną odkładaniem się w nim białek o patologicznej strukturze (beta-amyloidu, białka tau i alfa-synukleiny), powodujących zanik neuronów i ich połączeń. Klinicznie przejawia się zaburzeniami pamięci, zachowania i niemożnością prawidłowego funkcjonowania w codziennym życiu [1].

Liczbę osób z AD na świecie ocenia się na 15–21 milionów. W Polsce około 500 tys. osób

choruje na otępienie, w tym połowa na AD. Zachorowalność na AD podwaja się mniej więcej w okresach co 5 lat u osób pomiędzy 65. rż. a 85. rż. Po 85. rż. odsetek przypadków AD zmniejsza się, a wzrasta częstość otępienia naczyniopochodnego [2, 3].

W Europie podstawą rozpoznania otępienia są kryteria ICD-10 (tab. 1). Ustalenia Komitetu Jakości do spraw Otępienia Amerykańskiej Akademii Neurologicznej (AAN, *American Academy of Neurology*) z 2001 roku

Tabela 1

Kryteria rozpoznania otępienia oraz otępienia typu alzheimerskiego według ICD-10

KRYTERIA ROZPOZNANIA OTĘPIENIA WEDŁUG ICD-10 (Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, 1994):

Do rozpoznania otępienia konieczne są:

- obecność:
 - **zaburzeń pamięci** („najwyraźniejsze w zakresie uczenia się nowych informacji”)
 - **zaburzeń innych funkcji poznawczych** (osądu, myślenia, planowania, organizowania, ogólnego przetwarzania informacji), które pogorszyły się w stosunku do wcześniejszego, wyższego poziomu; w obu przypadkach w stopniu powodującym zaburzenia funkcjonowania w życiu codziennym; istnienie tych zaburzeń udokumentowano w rzetelnym wywiadzie od osób z najbliższego otoczenia chorego i, w miarę możliwości, w wynikach badania neuropsychologicznego lub „ilościowymi metodami oceny procesów poznawczych”
- **zachowana „świadomość otoczenia”**, tj. brak przymglenia świadomości (definiowanego jako „zmniejszona jasność” rozpoznawania otoczenia, z mniejszą zdolnością koncentracji, podtrzymywania i przemieszczania uwagi), przynajmniej przez czas niezbędny do stwierdzenia zaburzeń funkcji poznawczych; „w przypadku nawarstwienia się epizodów zaburzeń świadomości (delirium) rozpoznanie otępienia należy odroczyć”
- **zmniejszenie emocjonalnej kontroli nad motywacją albo zmiana zachowań społecznych** przejawiająca się co najmniej jednym z następujących objawów:
 - chwiejność emocjonalna
 - drażliwość
 - apatia
 - prymitywizacja zachowań społecznych
- **występowanie zaburzeń pamięci oraz innych funkcji poznawczych od co najmniej 6 miesięcy**

Dodatkowo rozpoznanie wzmacnia występowanie zaburzeń innych wyższych czynności korowych w postaci afazji, agnozji, apraksji.

KRYTERIA KLINICZNE OTĘPIENIA TYPU ALZHEIMEROWSKIEGO WEDŁUG ICD-10 (Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, 1994):

Spełnione kryteria zespołu otępiennego oraz:

- podstępny początek z powolnym pogarszaniem się stanu chorego
- brak objawów klinicznych i inne wyniki badań wykluczające możliwość wystąpienia otępienia jako efektu innych chorób układowych lub chorób mózgu
- brak nagłego, udarowego pojawienia się objawów ogniskowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego

Tabela 2

Kryteria diagnostyczne otępienia typu alzheimerowskiego według DSM-IV

KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE OTĘPIENIA TYPU ALZHEIMEROWSKIEGO WEDŁUG DSM-IV (APA, *American Psychiatric Association*; 1994):

- A.** Rozwój licznych deficytów poznawczych przejawiających się przez:
1. Zaburzenia pamięci (osłabiona zdolność do uczenia się nowych albo przypomnienia poprzednio wyuczonych informacji)
 2. Obecność jednego lub więcej z następujących objawów:
 - a) afazja
 - b) apraksja
 - c) agnozja
 - d) zaburzenia działań wykonawczych (planowanie, organizacja, abstrakcja)
- B.** Zaburzenia poznawcze w kryterium A1 i A2 powodują znaczące zaburzenie funkcjonowania społecznego lub zawodowego i wykazują znaczące pogorszenie w porównaniu z poprzednim poziomem funkcjonowania
- C.** Przebieg charakteryzuje się stopniowym początkiem i ciągłym narastaniem zaburzeń poznawczych
- D.** Zaburzenia poznawcze w kryterium A1 i A2 nie są spowodowane żadną z wymienionych przyczyn:
1. Inne stany OUN powodujące deficyty pamięci i poznawania (otępienie naczyniopochodne, choroba Parkinsona, choroba Huntingtona, krwawk, wodogłowie normotensyjne, guz)
 2. Choroby układowe, o których wiadomo, że są przyczyną otępienia (niedoczynność tarczycy, awitaminoza B12, niedobór kwasu foliowego, niacyny, hiperkalcemia, kiła OUN, HIV)
 3. Stany spowodowane substancjami toksycznymi
- E.** Deficyt poznawczy nie występuje równoległe z zaburzeniami świadomości
- F.** Zaburzenie nie może być lepiej opisane przez choroby z osi I 290.13/290.21 z nastrojem depresyjnym, jeśli nastrój depresyjny (włączając w to spełnione kryteria dla fazy depresji endogennej) jest dominującym objawem

W Polsce około 500 tys. osób choruje na otępienie, w tym połowa na AD

Jedynym bezspornym czynnikiem ryzyka zachorowania na AD jest wiek

sugerują, że podstawą rozpoznania otępienia powinno być spełnienie kryteriów DSM-IV, ze względu na ich wysoką czułość i specyficzność (tab. 2). Kryteria NINCDS-ADRDA (McKhan i wsp., 1984) powinny mieć charakter uzupełniający [2, 4].

Jedynym bezspornym czynnikiem ryzyka zachorowania na AD jest wiek. Występowanie rodzinne AD stwierdza się jedynie w 10–20% przypadków choroby. Dotychczas zidentyfikowano trzy jednogenowe postacie AD spowodowane mutacjami genów: białka prekursora amyloidu (beta-APP), preseniliny 1 (PSEN-1), preseniliny 2 (PSEN-2), których geny zlokalizowane są odpowiednio na chromosomach 21, 14 i 1. Polimorfizm genu apolipoproteiny E (APOE) jest jedynym udokumentowanym genetycznym czynnikiem ryzyka. Izofорма genu APOE epsilon-4 zwiększa ryzyko zachorowania nawet kilkunastokrotnie, z kolei epsilon-2 ma działanie ochronne, szczególnie jeżeli występuje jako homozygota. Inne czynniki ryzyka to: zespół Downa (z powodu dodatkowej kopii genu beta-APP w przypadku trisomii chromosomu 21), niski poziom wykształcenia, samotne

życie, brak kontaktów towarzyskich i rodzinnych, czynniki rozwoju miażdżycy. U kobiet niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia AD i innych zespołów otępiennych jest adiponektyna, hormon wytwarzany przez dojrzałe komórki tłuszczowe. Poza tym wykazano zwiększone ryzyko wystąpienia AD u osób z polimorfizmem genu dla 24-hydroksylazy cholesterolu (CYP 46). Nadal nierozstrzygnięty jest udział hormonalnej terapii zastępczej, jako czynnika ryzyka AD [2, 3, 5–12].

Patogeneza AD nie została jednoznacznie ustalona. W większości przypadków choroba ma charakter wieloczynnikowy. Obecnie bierze się pod uwagę dwie główne hipotezy: kaskady beta-amyloidu oraz degeneracji cytoszkieletu. Charakterystyczne cechy histopatologiczne obejmują gromadzenie się blaszek amyloidowych międzykomórkowo w korze mózgowej oraz patologicznego białka tau w neuronach i w komórkach glejowych. Białko tau może przybierać morfologicznie postać zwyrodnienia włóknikowatego, nici neuropilowych, ciał Picka oraz plak neurotycznych [3, 13, 14].

OBRAZ KLINICZNY CHOROBY ALZHEIMERA

Choroba ma przebieg postępujący i trwa 8–20 lat. U pacjenta obserwuje się narastające objawy według następującej kolejności: zaburzenia pamięci, nastroju, organizacji życia codziennego, zaburzenia zachowania, spadek masy ciała. Opis objawów klinicznych, przebiegu choroby i określenie stopnia zaawansowania zawiera skala *Global Deterioration Scale* (GDS) [3].

■ Skala GDS (*Global Deterioration Scale*) [3, 12]

1. Bez zaburzeń poznawczych:

- brak subiektywnych (zgłaszanych przez pacjenta) i obiektywnych (stwierdzanych w badaniu klinicznym) objawów zaburzeń pamięci.

2. Bardzo łagodne zaburzenia poznawcze (zapominanie):

- chory skarży się na pogorszenie pamięci, najczęściej zgłasza, że zapomina, gdzie położył dobrze znane przedmioty lub nie może sobie przypomnieć dobrze znanych nazw;
- nie ma obiektywnych zaburzeń pamięci w badaniu klinicznym;
- nie ma obiektywnie potwierdzonych trudności w pracy i w kontaktach społecznych;
- niepokój chorego proporcjonalny do zaburzeń.

3. Łagodne zaburzenia poznawcze (wczesny stan dezorientacji) — najwcześniejsze stadium, kiedy ubytki czynności poznawczych stają się wyraźnie widoczne. Występuje ≥ 1 z następujących objawów:

- chory może się zgubić, podróżując do nieznanego sobie miejsc;
- współpracownicy zauważają, że chory gorzej spełnia swoje zadania w pracy;
- pojawiają się widoczne dla najbliższego otoczenia trudności w odnajdywaniu słów i nazwisk;
- chory zapamiętuje stosunkowo mało informacji z przeczytanego rozdziału;

- pojawia się trudność zapamiętania nazwisk dopiero co poznanych osób;
- chory może zgubić albo odłożyć w niewłaściwym miejscu wartościowe przedmioty;
- pojawiają się wychwytywane w testach klinicznych zaburzenia uwagi.

Obiektywne stwierdzenie zaburzeń pamięci możliwe jest tylko po bardzo szczegółowym badaniu.

Następuje gorsze wypełnianie trudnych zadań zawodowych i społecznych. Pojawia się wypieranie zaburzeń.

Objawom towarzyszy łagodny lub umiarkowany lęk.

4. Umiarkowane zaburzenia poznawcze (późny stan dezorientacji):

Wyraźny deficyt widoczny w dokładnym badaniu. Zaburzenia te przejawiają się następująco:

- pacjent przestaje orientować się w aktualnych wydarzeniach;
- zaburzenia dotyczą pamięci wydarzeń z osobistej historii chorego;
- zaburzenia uwagi widoczne podczas serijnego odejmowania;
- pogarsza się umiejętność podróżowania i możliwość zarządzania własnymi finansami;
- często nie stwierdza się zaburzeń dotyczących:
 - orientacji co do czasu i osoby,
 - rozpoznawania znanych choremu miejsc i twarzy,
 - podróżowania do znanych miejsc.

Niemożność wykonywania złożonych zadań.

Wypieranie stanowi podstawowy mechanizm obronny. Obserwuje się blednący afekt i ucieczkę od wyzwań.

5. Średnio głębokie zaburzenia poznawcze (wczesna faza otępienia):

- chory nie jest zdolny do samodzielnej egzystencji;
- podczas badania chory nie może przypomnieć sobie nawet bardzo ważnych aspektów jego życia, np. znanego od



Patogeneza AD nie została jednoznacznie ustalona



Choroba ma przebieg postępujący i trwa 8–20 lat

**Opis objawów klinicznych,
przebiegu choroby
i określenie stopnia
zaawansowania zawiera
skala GDS**

- wielu lat adresu lub numeru telefonu, nazwisk nauczycieli ze szkoły średniej;
- czasami stwierdza się pewne zaburzenia w ocenie czasu (daty, dni tygodnia, pory roku) lub miejsca;
 - wykształcone osoby mogą mieć trudności w odejmowaniu wspak od 40 po 4 lub od 20 po 2;
 - chory na tym etapie cechuje się jeszcze zachowaną wiedzą na temat wielu kluczowych faktów dotyczących jego i innych;
 - chory niezmiennie zna swoje imię i przeważnie pamięta imiona współmałżonka i dzieci;
 - nie wymaga pomocy w myciu się i jedzeniu, ale może mieć pewne problemy we właściwym doborze ubrania, stosownie do okoliczności.

6. Głębokie zaburzenia poznawcze (pośrednia faza otępienia):

- chory niekiedy może zapomnieć imię współmałżonka, od którego, jako opiekuna, jest już w pełni uzależniony;
- nie ma prawie zupełnie rozeznania co do aktualnych wydarzeń i nabytych doświadczeń;
- pozostaje śladowa pamięć przeszłości;
- praktycznie chory nie posiada wiedzy o otoczeniu, czasie (roku kalendarzowym), porze roku itd.;
- może potrzebować pomocy w czynnościach dnia codziennego, np. może przestać kontrolować zwieracze;
- potrzebuje opieki podczas podróży, ale niekiedy może sam podróżować do znanych sobie miejsc;
- rytm dobowy często bywa zaburzony;
- prawie zawsze chory przypomina sobie własne imię;
- czasami odróżnia znane sobie osoby ze swojego otoczenia od osób sobie nieznanymi;
- pojawiają się zmiany osobowości i zaburzenia emocjonalne. Są one dość zmienne i obejmują:
 - zachowania będące skutkiem urojeń, np. pacjent może oskarżać

współmałżonka o oszustwo, może rozmawiać z nieistniejącymi postaciami z otoczenia albo z własnym odbiciem w lustrze, pojawia się zachowanie obsesyjne, np. ciągłe mycie rąk,

- objawy lęku, pobudzenie, niekiedy pojawiają się po raz pierwszy niewystępujące wcześniej zachowania agresywne, apatia i utrata napędu, chory nie może skupić myśli wystarczająco długo, by zaplanować celowe działanie.

7. Bardzo głębokie zaburzenia poznawcze (późna faza otępienia):

- utrata wszystkich zdolności werbalnych;
- początkowo pozostaje kilka słów, proste zdania, ale tylko o przybliżonym znaczeniu. Później chory wydaje tylko pojedyncze dźwięki;
- zupełne nietrzymanie moczu;
- wymaga pomocy w myciu i karmieniu;
- utrata zdolności ruchowych, np. chory przestaje chodzić;
- głębokie zaburzenia czynności wykonawczych;
- objawy neurologiczne świadczące o uogólnionym uszkodzeniu kory mózgowej.

TESTY PRZESIEWOWE W OTĘPIENIU

Testy przesiewowe stosowane w otępieniu to krótka skala oceny stanu psychicznego MINI-MENTAL (MMSE) oraz test rysowania zegara (CDT, *Clock-Drawing Test*). Skala MMSE (ryc. 1) służy zarówno do oceny wstępnej, jak i do śledzenia dynamiki zmian w czasie oraz oceny potencjalnych efektów terapii. Test rysowania zegara (ryc. 2) służy do oceny funkcji wzrokowo-przestrzennych zależnych od płata czołowego i kory skroniowo-ciemiężniowej [2, 15].

Wynik testu zależy od wieku, wykształcenia, środowiska, stanu emocjonalnego i sprawności zmysłów (wzroku, słuchu) osoby badanej. Część ograniczeń można

zniwelować, dokonując obliczeń opartych na wzorze.

$$\text{wynik skorygowany} = \text{wynik MMSE} \\
 - [0,471 \times (\text{lata nauki} - 12) + 0,31 \times \\
 (70 - \text{wiek})]$$

W codziennej praktyce można wykorzystać tabelę Mungas i wsp. (tab. 3). Biorąc pod uwagę wiek i liczbę lat nauki, uzyskuje się wartość liczbowa, którą należy dodać do wyniku MMSE. W ten sposób otrzymuje się wynik skorygowany MMSE [2, 15].

KRYTERIA OCENY TESTU RYSOWANIA ZEGARA

10–6 pkt: rysowanie całego zegara jest zasadniczo poprawne

— **10 pkt:** wskazówki na właściwych pozycjach, np. wskazówka godzinowa zbliża się do godziny 3

— **9 pkt:** drobne pomyłki w położeniu wskazówek

— **8 pkt:** wyraźne błędy w położeniu wskazówek

— **7 pkt:** wskazówki zdecydowanie źle położone

— **6 pkt:** niewłaściwe użycie wskazówek, np. oznaczenie wskazywanego czasu cyfrowo lub zakreślenie godzin, mimo powtórzenia instrukcji

5–1 pkt: rysowanie tarczy zegara (koła i cyfry) jest zaburzone

— **5 pkt:** grupowanie cyfr po jednej stronie zegara lub ich odwracanie

— **4 pkt:** dalsze zaburzenie sekwencji cyfr; zegar traci integralność — brakuje cyfr lub są poza tarczą

— **3 pkt:** tarcza i cyfry nie są ze sobą związane; brak wskazówek

— **2 pkt:** rysunek wskazuje, że coś z instrukcji zostało zrozumiane, ale bardzo słabo przypomina zegar

— **1 pkt:** próba rysowania zegara nie zostaje podjęta albo wyniku nie można zinterpretować

Krótką skalę oceny stanu psychicznego
 Mini-Mental State Examination (MMSE)
 Arkusz odpowiedzi

1. Orientacja w czasie i miejscu
Orientacja w czasie

Jaki jest teraz rok?

Jaka jest teraz pora roku?

Jaki jest teraz miesiąc?

Jaka jest dzisiejsza data (którego dzisiaj mamy)?

Jaki jest dzisiaj dzień tygodnia?

Orientacja w miejscu

W jakim kraju się znajdujemy?

W jakim województwie się znajdujemy?

W jakim mieście się teraz znajdujemy?

Jak nazywa się miejsce, w którym się teraz znajdujemy?

Na którym piętrze się obecnie znajdujemy?

2. Zapamiętywanie
 Wymień teraz trzy słowa. Kiedy skończę, proszę, aby je Pan/Pani powtórzył(a). *Poniższe słowa wypowiadamy wolno i wyraźnie (jedno słowo na sekundę).*

byk mur las

Proszę je zapamiętać, bo zapytam o nie powtórnie za kilka minut.

3. Uwaga i liczenie
 Proszę odejmować kolejno od 100 po 7, aż powiem stop.

4. Przypominanie
 Proszę wymienić trzy słowa, które Pan/Pani miał(a) wcześniej zapamiętać.

byk mur las

5. Funkcje językowe
Nazywanie
Prosimy o nazwanie dwóch przedmiotów, które kolejno pokazujemy badanemu (ołówek, zegarek).

Jak nazywa się ten przedmiot?

Jak nazywa się ten przedmiot?

Powtarzanie
 Proszę dosłownie powtórzyć następujące zdanie:

Ani tak, ani nie, ani ale.

Wykonywanie poleceń

a) Proszę uważnie posłuchać treści całego polecenia, a następnie wykonać to polecenie:

– proszę wziąć kartkę do lewej/prawej ręki

– złożyć ją oburącz na połowę

– i położyć ją na kolana

b) Pokażemy badanemu tekst polecenia zamieszczony na okładce. Proszę zamknąć oczy. Proszę przeczytać to polecenie i je wykonać.

Pisanie
 Dajemy osobie badanej czystą kartkę papieru i prosimy o napisanie dowolnego zdania.

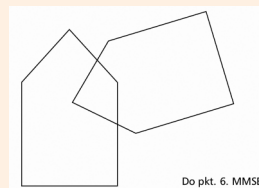
Proszę napisać na tej kartce jakieś dowolne zdanie

6. Praktyka konstrukcyjna
 Proszę przerysować ten rysunek tak dokładnie, jak tylko jest to możliwe

Rysunek zamieszczony jest na odwrocie Arkusza odpowiedzi.

Ogólna liczba punktów

Rycina 1. Krótka skala oceny stanu psychicznego MINI-MENTAL do punktu 6



Do pkt. 6. MMSE

Tabela 3

Tabela Mungas i wsp. (źródło [2])

Wiek (lata)	Liczba lat nauki					
	0	4	8	12	16	20
60	4	2	0	-1	-3	-5
65	4	3	1	0	-2	-4
70	5	3	1	0	-1	-3
75	6	4	2	0	-1	-3
80	6	5	3	1	0	-2
85	7	5	3	1	0	-1
90	8	6	4	2	0	-1

Interpretacja wyniku:

- 30–27 wynik prawidłowy
- 26–24 zaburzenia poznawcze bez otępienia
- 23–19 otępienie lekkiego stopnia
- 18–11 otępienie średniego stopnia
- 10–0 otępienie głębokie

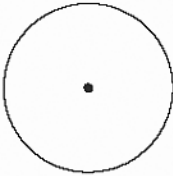


**Testy przesiewowe w AD:
 krótka skala oceny stanu
 psychicznego MINI-
 MENTAL (MMSE) oraz test
 rysowania zegara (CDT)**

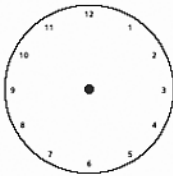
”
Badania neuroobrazowe
wykonuje się w celu
wykluczenia potencjalnie
odwracalnych przyczyn
otępienia

Test rysowania zegara

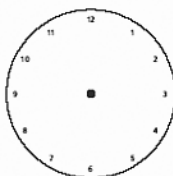
Zadanie I. Proszę wpisać w tarczę zegara cyfry oznaczające kolejne godziny.



Zadanie II. Proszę wpisać w tarczę zegara wskazówki, tak aby na zegarze była godzina trzecia zero zero.



Zadanie III. Proszę wpisać w tarczę zegara wskazówki, tak aby na zegarze była godzina dziesięć po jedenastej.



Ocena jakościowa popełnionych błędów

Poziom I: Błędy wzrokowo-przestrzenne

- niewielkiego stopnia trudności w rozmieszczaniu godzin
- oznaczanie godzin na zewnątrz koła
- wpisywanie niektórych godzin do góry nogami w efekcie obracania kartki w trakcie rysowania
- rysowanie linii pomocniczych (tzw. szprych) w celu zachowania orientacji przestrzennej.

Uwaga: Sposób wykonania odpowiadający poziomom opisanym poniżej należy traktować jako nieprawidłowy.

Poziom II: Błędy w oznaczaniu godziny trzeciej

- brak wskazówki minutowej
- rysowanie pojedynczej linii łączącej 12 z 3
- napisanie słowami „godzina trzecia”
- ponowne wpisanie cyfry 3
- podkreślenie lub otoczenie kółkiem cyfry 3
- brak możliwości wskazania godziny trzeciej.

Poziom III: Błędy wzrokowo-przestrzenne

- umiarkowanego stopnia trudności w rozmieszczeniu godzin, uniemożliwiające dokładne oznaczenie godziny trzeciej
- opuszczanie cyfr.

Występowanie perseweracji

- ponowne rysowanie koła
- wpisywanie po 12 kolejnych godzin, np. 13, 14, 15 itd.

Odwroćcie stron prawa-lewa w taki sposób, że cyfry są wpisywane odwrotnie do ruchu wskazówek zegara.

Dysgrafia – niezdolność do poprawnego napisania cyfr.

Poziom IV: Głębokie zaburzenia przestrzenne

- zaburzone pojęcie czasu – pisanie minut, pory dnia, miesięcy lub pór roku
- rysowanie na tarczy zegara twarzy ludzkiej
- pisanie słowa „zegar”.

Poziom V: Brak możliwości podjęcia jakiegokolwiek sensownej próby wykonania tego zadania
(należy wykluczyć obecność ciężkiej depresji lub innej psychozy)

Wynik: Obecność błędów charakterystycznych dla poziomu II-V sugeruje podejrzenie zespołu otępiennego. Wiąże się to z koniecznością przeprowadzenia dalszych szczegółowych badań w celu potwierdzenia bądź wykluczenia tego rozpoznania.

Za: Shulman K.L., Shedlesky R., Silver I.L.: The challenge of time: clock drawing and cognitive function in the elderly. Int. J. Geriatr. Psychiatry, 1986; 1: 135-140

Rycina 2. Test rysowania zegara (CDT) (źródło [17])

”
Najszerzej stosowaną
grupą leków są inhibitory
acetylocholinesterazy

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

Różnicowanie przyczyn otępienia stanowi ważny element postępowania diagnostycznego. Jego celem jest wykluczenie innych niż choroba Alzheimera przyczyn otępienia oraz identyfikacja przyczyn zaburzeń funkcji poznawczych potencjalnie odwracalnych. Część tych ostatnich lekarz rodzinny może wykluczyć poprzez wykonanie badań laboratoryjnych w kierunku niedokrwistości, chorób tarczycy, zaburzeń elektrolitowych, zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej, chorób układu moczowego. W przypadkach wątpliwych zasięga konsultacji innych specjalistów.

Badania neuroobrazowe wykonuje się w celu wykluczenia potencjalnie odwracalnych przyczyn otępienia, które wymagają postępowania neurochirurgicznego (np. guz mózgu, wodogłowie, krwiaki), oraz oceny występowania zmian o charakterze naczynio-

wym. Przydatność neuroobrazowania w diagnostyce różnicowej otępienia jest podawana w wątpliwość [12, 16, 18].

Rozpoznanie i leczenie zespołów parkinsonowskich, spowodowanych przez różne przyczyny, w różnych fazach choroby, jest niezbędne. Zaburzenia zwieraczowe i ocena objawów deliberacyjnych w przebiegu AD mają ogromne znaczenie różnicujące i diagnostyczne. Leczenie zaburzeń równowagi, upadków, a w ostatniej fazie diagnoza i terapia mioklonii oraz napadów padaczkowych wymagają współpracy z neurologiem [2, 18].

W celu oceny funkcji poznawczych, zaburzeń pamięci i językowych, apraksji, zaburzeń wzrokowo-przestrzennych, lokalizacji zmian, wykluczenia objawów czynnościowych wskazana jest konsultacja neuropsychologiczna [2].

U pacjentów z otępieniem o wczesnym początku (przed 65. rż.), szczególnie z obciąż-

żonym wywiadem rodzinnym w kierunku AD, należy rozważyć skierowanie do poradni genetycznej w celu analizy molekularnej genów APP, PSEN-1, PSEN-2 [3].

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE ZABURZEŃ FUNKCJI POZNAWCZYCH

Najszerzej stosowaną grupą leków są inhibitory acetylocholinesterazy.

Donepezyl [18–22]:

- Jest pochodną piperydiny oraz inhibitorem acetylocholinesterazy, posiada powinowactwo do izoform G2 i G4.
- Stosowany w otępieniu o nasileniu lekkim i umiarkowanym, spowodowanym AD.
- Postać: tabletki powlekane, tabletki ulegające rozpuszczeniu w jamie ustnej.
- Dawkowanie: 5 mg × 1, po 4 tyg. 10 mg × 1.
- Potwierdzone dane:
 - 5–10 mg/d. przynosi niewielką poprawę funkcji poznawczych i ogólnego funkcjonowania;
 - nie zaobserwowano żadnych korzyści u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych;
 - może spowalniać rozwój choroby w krótkim czasie, ale nie po upływie 36 miesięcy.

Galantamina [18–22]:

- Inhibitor acetylocholinesterazy oraz allosteryczny modulator receptora nikotynowego, izoform G2 i G4.
- Stosowany w otępieniu o nasileniu lekkim i umiarkowanym, spowodowanym AD.
- Terapię można rozważyć w przypadku pacjentów, którzy nie tolerują donepezylu ani rywastygminy.
- Postać: tabletki, roztwór do wstrzykiwań.
- Dawkowanie: 2 × 4 mg; po 4 tyg. 2 × 8 mg (1 × 16 mg — preparat o przedłużonym uwalnianiu); po 8 tyg. 2 × 12 mg.
- Potwierdzone dane:
 - poprawia funkcje poznawcze i ogólne funkcjonowanie pacjenta;
 - niespójne potwierdzone dane dotyczące

zmian w czynnościach życia codziennego;

- krótki czas badań ogranicza interpretację stosowania tego leku po upływie 6 miesięcy.

Riwastygmina [18–22]:

- Inhibitor acetylocholinesterazy oraz butyrylocholinesterazy; posiada powinowactwo do izoformy G1.
- Stosowana w otępieniu o nasileniu lekkim i umiarkowanym, spowodowanym AD.
- Postać: kapsułki, syrop, postać transdermalna.
- Dawkowanie:
 - kapsułki, syrop: 2 × 1,5 mg; co 2 tygodnie o 2 × 1,5 mg, maks. 2 × 6 mg;
 - system transdermalny: 1 × 4,6 mg; po miesiącu zwiększenie do maks. dawki 1 × 9,5 mg.
- Potwierdzone dane:
 - wielkość efektu w stosunku do funkcji poznawczych nie jest statystycznie istotna;
 - może wpływać korzystnie na czynności życia codziennego w okresie do 12 miesięcy.

Do przeciwwskazań w stosowaniu inhibitorów cholinoesterazy należą [19, 22]:

- ciężka choroba wątroby;
- choroba wrzodowa żołądka, dwunastnicy;
- zaburzenia drożności przewodu pokarmowego;
- bradykardia;
- zaburzenia rytmu serca;
- astma oskrzelowa;
- obturacyjna choroba płuc;
- zaburzenia oddawania moczu;
- padaczka.

Innym lekiem, który znalazł zastosowanie w terapii AD, jest antagonistą receptora NMDA — memantyna.

Memantyna [18–22]:

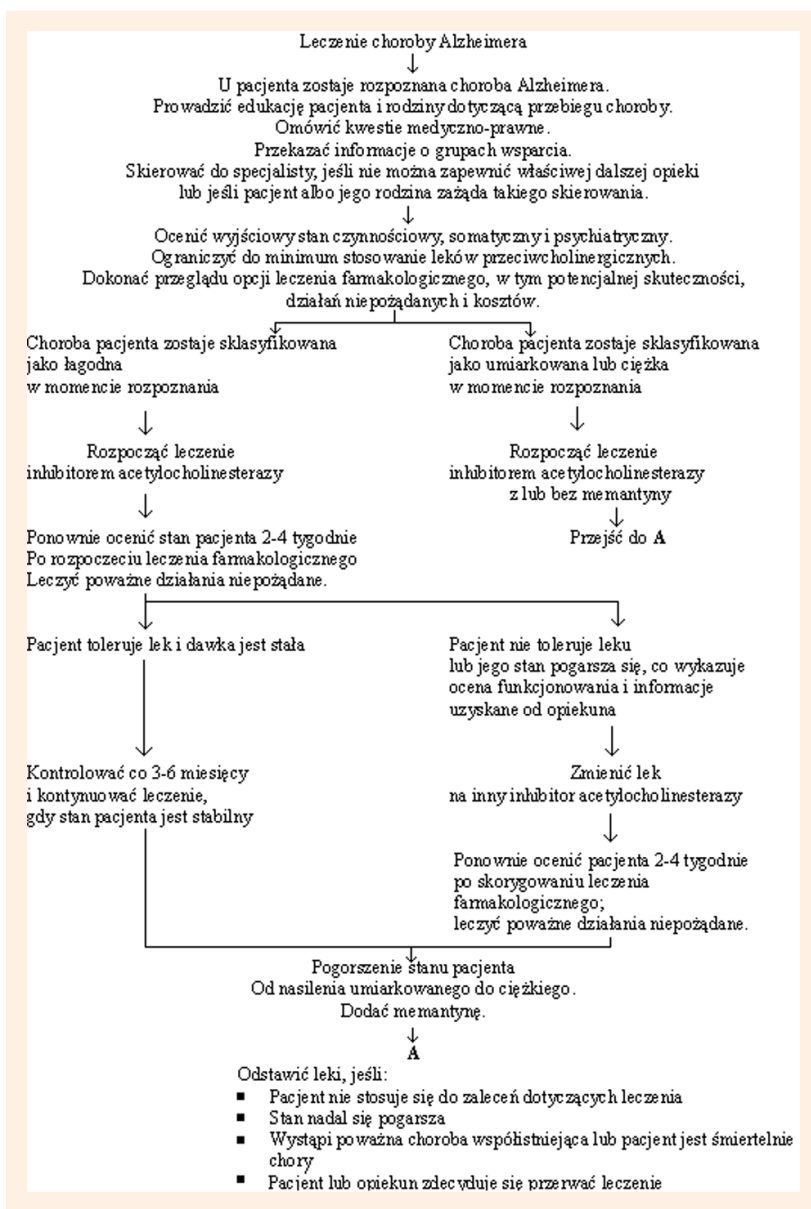
- Antagonista receptora kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA).
- Stosowana w otępieniu o nasileniu umiarkowanym i ciężkim, spowodowanym AD.
- Postać: krople; tabletki powlekane.



Lekarz POZ poza farmakoterapią powinien prowadzić edukację pacjentów i ich rodzin dotyczących przebiegu choroby



Należy rekomendować pacjentom prowadzenie treningu pamięci, odpowiednio dobranej terapii zajęciowej, zajęć gimnastycznych czy muzykoterapii



Rycina 3. Algorytm leczenia choroby Alzheimera (źródło [21])

- Dawkowanie: 1. tydzień: 5 mg rano; 2. tydzień: 2 × 5 mg; 3. tydzień 10 mg rano i 5 mg wieczorem; od 4. tygodnia: 2 × 10 mg.
- Działania niepożądane: zawroty głowy; splątanie; ból głowy; biegunka; wymioty.
- Potwierdzone dane:
 - dawkowanie 20 mg na dobę pozytywnie wpływa na funkcje poznawcze u pacjentów z AD o nasileniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim;
 - poprawa dotycząca nastroju, zachowania i czynności życia codziennego u pa-

centów z AD o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Przeciwwskazaniami do stosowania memantyny są padaczka i ciężkie zaburzenia funkcji nerek [17, 19]. Szczególną ostrożność należy zachować u chorych ze świeżo przebyłym zawałem serca, niewyrównaną zastoinową niewydolnością krążenia (NYHA II–IV) i w przypadku złej kontroli nadciśnienia tętniczego.

Algorytm leczenia pacjenta z AD przedstawiono na rycinie 3.

Lekarz podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) poza farmakoterapią powinien prowadzić edukację pacjentów i ich rodzin dotyczącą przebiegu choroby, skierować do lokalnych grup wsparcia, omówić kwestie medyczno-prawne oraz zastosować leczenie nefarmakologiczne. Należy zwrócić uwagę opiekunom pacjenta na: ustalenie stałego porządku dnia z zaplanowaniem najtrudniejszych zadań o tej porze, kiedy chory jest w najlepszej formie; upraszczanie czynności, które proponuje się choremu, tak by były one w zasięgu jego możliwości, zapewnienie choremu poczucia bezpieczeństwa; nieokazywanie zdenerwowania, złości z powodu zachowania chorego; ustalenie, jakie okoliczności zewnętrzne prowokują niepokój chorego i odpowiednie ich modyfikowanie; chory powinien mieć zachowaną swobodę przemieszczania się po mieszkaniu w otoczeniu dobrze mu znanych przedmiotów; należy unikać wszelkich odstępstw od codziennej rutyny, które mogą prowokować niepokój pacjenta. Należy rekomendować pacjentom prowadzenie treningu pamięci, odpowiednio dobranej terapii zajęciowej, zajęć gimnastycznych czy muzykoterapii [2, 21, 23].

Lekarz POZ powinien skierować pacjenta do specjalisty w przypadku, gdy [24]:

- badania podstawowe nie wyjaśnią stanu pacjenta;
- objawy są nietypowe;
- istnieją wątpliwości, czy chodzi o otępienie, czy może o inną chorobę;
- nie jest jasny rodzaj otępienia;

- nie jest jasne, jaka terapia będzie najbardziej optymalna;
- wymagana jest dodatkowa opinia;
- choruje młodszy pacjent (badanie neuroposychiatryczne).

ROKOWANIE W CHOROBY ALZHEIMERA

Postęp choroby jest nieuchronny. Przyczyny śmierci pacjentów z AD to: infekcje (głów-

nie zapalenia płuc), ogólne wyniszczenie, zachłyśnięcie, powikłania upadków (złama-
nia), przechłodzenie organizmu (wędrówki,
ucieczki z domu), odwodnienie. U 1/3 chorych
nieznana jest przyczyna zgonu inna niż otę-
pienie. U chorych z genotypem ApoE epsilon-
-4-epsilon-4 częściej niż u pozostałych zgon
następuje z powodu zawału serca lub udaru
mózgu [16, 18].

PIŚMIENNICTWO

1. Galecki P. Otępienie. W: Steciwko A. Medycyna rodzinna — co nowego? Tom II. Cornetis, Wrocław 2010: 802–807.
2. Barcikowska M., Bień M., Bidzan L. i wsp. Rozpoznanie i leczenie otępień. Rekomendacje Interdyscyplinarnej Grupy Ekspertów (IGERO 2006). Czelej, Lublin 2006.
3. Barcikowska M. Otępienie. W: Gajewski P. Interna Szczeklika 2012. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012: 2058–2063.
4. Knopman D.S., DeKosky S.T., Cummings J.L. i wsp. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1143–1153.
5. Antoniak D. Podstawowe informacje na temat choroby Alzheimera. W: Parnowski T. Choroba Alzheimera. PZWL, Warszawa 2010: 16–22.
6. Van Himbergen T.M., Beiser A.S., Masumi A. i wsp. Biomarkers for Insulin Resistance and Inflammation and the Risk for All-Cause Dementia and Alzheimer Disease. *Arch. Neurol.* 2012; 69: 594–600.
7. Rosenthal T.C. Przewlekłe zaburzenia pamięci. W: Rosenthal T., Naughton B., Williams M. Redakcja naukowa wydania polskiego: Pączek L., Niemczyk M. Geriatria. Czelej, Lublin 2009: 298–305.
8. Katzman R. Epidemiology of Alzheimer's disease and dementia. W: Alzheimer's disease advances in etiology pathogenesis and therapeutics. Iqbal K., Sisodia S.S., Winblad B., John Wiley & Sons Ltd Chichester 2001: 11–21.
9. Bidzan L. Czynniki naczyniowe w zaburzeniach otępiennych. *Psychiatria Polska* 2005; 39: 977–986.
10. Kivipelto M., Helkala E.L., Hänninen T. i wsp. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study. *Neurology* 2001; 56: 1683–1689.
11. Papassotiropoulos A., Streffer J.R., Tsolaki M. i wsp. Increased brain beta-amyloid load, phosphorylated tau, and risk of Alzheimer disease associated with an intronic CYP46 polymorphism. *Arch. Neurol.* 2003; 60: 29–35.
12. Sobów T., Nagata K., Sikorska B. i wsp. Choroba Alzheimera. Aktualności Neurologiczne 2001; 2: 89–120.
13. Kubis A.M., Janusz M. Choroba Alzheimera — nowe możliwości terapeutyczne oraz stosowane modele eksperymentalne. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 2008; 62: 372–392.
14. Kaliszan R., Macur K. Na tropie środków przydatnych w terapii lub profilaktyce choroby Alzheimera. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2010; 1: 1–9.
15. Holsinger T., Deveau J., Boustani M., Williams J.W. Jr. Does this patient have dementia? *JAMA* 2007; 297: 2391–2404.
16. Sobów T. Zaburzenia psychiczne wywołane organicznym uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego. W: Jarema M., Rabe-Jabłońska J. Psychiatria. PZWL, Warszawa 2011: 47–80.
17. Krzywiński S. Test Rysowania Zegara. *Postępy Psychiatr. Neurol.* 1995; 4 (supl. 1): 21–30.
18. Sobów T., Liberski P. Zespoły otępienne. W: Kozubski W., Liberski P.P. *Neurologia*. PZWL, Warszawa 2008: 259–280.
19. Borzyn A. Leczenie farmakologiczne w chorobie Alzheimera. W: Parnowski T. Choroba Alzheimera. PZWL, Warszawa 2010: 37–43.
20. Kostka T. Zaburzenia psychogeriatryczne. W: Kostka T., Koziarska-Rościszewska M. Choroby wieku podeszłego. PZWL, Warszawa 2009: 148–149.
21. Winslow B.T., Onysko M.K., Stob C.M., Hazlewood K.A. Leczenie choroby Alzheimera. *Lekarz Rodzinny* 2011; 12: 1166–1175.
22. Indeks leków. Nazwy międzynarodowe 2011, Kompendium Medycyny Praktycznej 2011.
23. Borzym A. Oddziaływanie nefarmakologiczne w otępieniu. W: Parnowski T. Choroba Alzheimera. PZWL, Warszawa 2010: 49–51.
24. Gaciong Z., Lukas W., Strojek K., Tomasik T. Choroby wieku podeszłego. W: Windak A., Lukas W. *Medycyna w Praktyce* 2011. *Medicine Today Poland*, Warszawa 2010: 622–632.