



Dr hab. n. med. Tomasz Gabryelewicz  
Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej  
im. M. Mossakowskiego  
Polskiej Akademii Nauk, Warszawa

## Objawy afektywne w otępieniu o wczesnym początku

Kenneth Podell, PhD,<sup>a,b</sup> Karen Torres, PsyD<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Division of Neuropsychology,  
Henry Ford Health System,  
Detroit, Stany Zjednoczone

<sup>b</sup>Department of Psychiatry and  
Behavioral Neurosciences,  
Wayne State University, Detroit,  
Stany Zjednoczone

<sup>c</sup>Department of Psychiatry,  
Cambridge Health  
Alliance/Harvard Medical  
School, Cambridge, Stany  
Zjednoczone

Adres do korespondencji:  
Kenneth Podell, PhD  
Division of Neuropsychology,  
Henry Ford Health System,  
1 Ford Place – 1E, Detroit,  
MI 48202.

e-mail: KPODELL1@hfhs.org

Neurol Clin 29 (2011) 99–114

Neurologia po Dyplomie  
2011; 6 (3): 53-63

**SŁOWA KLUCZOWE:** otępienie o wczesnym początku, przewlekła encefalopatia pourazowa, deficyty neuropsychologiczne, choroba Alzheimer, depresja, lęk

Neuropsychologia jest hybrydą naukową łączącą elementy psychologii, neurologii i psychiatrii, która pozwala zrozumieć zależność między mózgiem a zachowaniem. Neuropsychologia kliniczna bada zachowanie, emocje i funkcje poznawcze w celu zrozumienia funkcjonowania (i dysfunkcji) zaangażowanych w te procesy układów neuronalnych, jak również w celu lepszego scharakteryzowania różnego typu zaburzeń lub chorób. Uwzględniając ekspresję fenotypową zaburzeń i korzystając z innych istotnych danych (na przykład wyników badań i wywiadu), wspiera lekarzy w procesie stawiania właściwej dla prowadzenia leczenia diagnozy oraz w formułowaniu innych zaleceń. Taka pomoc jest najbardziej potrzebna w diagnostyce różnicowej chorób psychicznych i neurologicznych, których typowa ekspresja fenotypowa (czyli zaburzenia poznawcze i emocjonalne) może być taka sama, a równocześnie może być objawem różnych genotypów (lub przyczyn). Na przykład często spotykanym zagadnieniem jest odróżnienie otępienia od otępienia rzekomego u chorych w podeszłym wieku z objawami depresji. W tym przypadku objaw lub neuropsychologiczny fenotyp zaburzeń pamięci, upośledzenia zdolności organizacyjnych i koncentracji może być związany zarówno z depresją,<sup>1</sup> jak i z wczesnym stadium otępienia o podłożu neurodegeneracyjnym, takiego jak choroba Alzheimer (AD). Zaburzenia te są złożone i trudne do rozróżnienia, zwłaszcza u młodszych pacjentów (w wieku 40-50 lat), u których prawdopodobieństwo występowania zaburzeń neurologicznych jest statystycznie znacznie mniejsze niż zaburzeń psychicznych. Co więcej, te same zaburzenia psychiczne mogą być zwiastunami chorób neurodegeneracyjnych. Na tym etapie choroby często ocena neuropsychologiczna jest najskuteczniejsza w różnicowaniu.

Każdy choroba, która zaburza funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), jest czynnikiem ryzyka rozwoju otępienia neurodegeneracyjnego w późniejszym wieku. Najczęstszymi i powszechnie uznanymi chorobami o takim wpływie są: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, bezdech senny i hiperlipidemia.<sup>2-5</sup> Ostatnio jednak dowiedziono, że także inne czynniki, takie jak zaburzenia afektywne (depresja i lęk), a nawet przewlekły stres mogą zwiększać ryzyko rozwoju otępienia. W artykule dokonano przeglądu niektórych mniej powszechnych czynników ryzyka demencji, takich jak stres, depresja i lęk. Wywiad w kierunku powtarzających się urazów głowy może stanowić czynnik ryzyka rozwoju przewlekłej encefalopatii pourazowej (chronic traumatic encephalopathy, CTE) w późniejszym życiu.

## Stres jako wskaźnik dysfunkcji osi podwzgórze-przysadka-nadnercze

W licznych badaniach wykazano, że stres wywiera niekorzystny wpływ na funkcjonowanie mózgu poprzez zakłócanie funkcjonowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA).<sup>6</sup> Regulacja osi HPA w organizmie człowieka w konfrontacji ze stanami wywołanymi stresem ma kluczowe znaczenie w powstawaniu zmian patologicznych w mózgu. Oś HPA jest mediatorem najbardziej podstawowych ludzkich reakcji fizjologicznych na stres. Główną funkcją osi HPA jest utrzymywanie homeostazy w obliczu potencjalnych zagrożeń. W chwili stresu oś HPA wydzielą swoiste hormony (glikokortykosteroidy: kortyzol u ludzi i kortyzon u gryzoni), które z kolei działają na nią w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego. Przewlekła i powtarzająca się ekspozycja na sytuacje stresowe (np. przedłużona izolacja, wprowadzenie intruza) zaburza mechanizm utrzymywania homeostazy osi HPA, co następnie zaburza integralność strukturalną mózgu. W kilku modelach zwierzęcych *in vivo* badano wpływ stresu na funkcje poznawcze. Dong i wsp.<sup>7</sup> zastosowali model izolacji społecznej u myszy i wykazali, że u myszy izolowanych przez 6 miesięcy zaczęły powstawać blaszki beta-amyloidowe (A $\beta$ ) w korze mózgowej i hipokampie oraz pojawiły się zaburzenia pamięci. Jeong i wsp.<sup>8</sup> stwierdzili, że zamknięcie myszy w klatce stresowej z ograniczoną możliwością poruszania przez dłuższy czas (8 miesięcy) istotnie zaburzało procesy uczenia się i pamięci wynikające ze zwiększonego odkładania się zewnątrzkomórkowych blaszek amyloidowych, międzyneuralnego amyloidu i neurodegeneracji. W kompleksowym przeglądzie najnowszych modeli eksperymentalnych AD przeprowadzonym przez Rothmana i Mattsona<sup>9</sup> stwierdzono, że zwiększone stężenie glikokortykosteroidów uwalnianych w warunkach przewlekłego stresu oraz aktywacja osi HPA są związane z zaburzeniami pamięci oraz zwiększonym endogennym stężeniem kortyzolu u pacjentów z AD, sugerując, że zaburzenia osi HPA mogą przyczynić się do rozwoju AD.<sup>10</sup> Inne grupy badawcze także potwierdziły, że przewlekły stres jest związany ze zmniejszeniem liczby synaps i kolców dendrytycznych w hipokampie.<sup>11</sup>

## Depresja jako czynnik ryzyka otepienia

Duża depresja jest złożoną chorobą i głównym czynnikiem ryzyka rozwoju otepienia w wieku późniejszym. Zmiany morfologiczne związane z depresją dotyczą tych samych regionów mózgu, których zajęcie stwierdza się w wielu otepieniach na podłożu neurodegeneracyjnym. W przypadku dużej depresji w hipokampie, ciałach migdałowatych, przedniej części zakrętu obręczy i obszarze kory przedczołowej<sup>12</sup> odnotowano obecność zmian patologicznych.<sup>1</sup> Ponadto, najnowsze prace dotyczące zmian morfologicznych związanych z dużą depresją wykazały, że objętość określonych regionów mózgu jest związana z czasem trwania choroby

i liczbą epizodów. Ostatnia metaanaliza wyników obrazowania strukturalnego wykazała, że duża depresja powoduje przewlekłe zmiany morfologiczne w hipokampie.<sup>13</sup> Systematyczna metaanaliza oparta na danych uzyskanych od 102 172 uczestników z ośmiu krajów, zarówno z depresją, jak i bez niej, wykazała, że wystąpienie epizodów depresji w życiu zwiększa ryzyko rozwoju AD w wieku późniejszym.<sup>14</sup> W innych badaniach stwierdzono, że depresja jest raczej czynnikiem ryzyka, a nie objawem prodromalnym AD,<sup>15</sup> a wczesny początek objawów depresji jest w większym stopniu związany z rozwojem AD niż samą depresją.<sup>16</sup> Ponadto McKinnon i wsp.<sup>17</sup> w wyczerpującej metaanalizie badań z udziałem 2000 osób stwierdzili mniejszą objętość hipokampa u pacjentów z dużą depresją, u których objawy utrzymywały przez co najmniej dwa lata lub którzy doświadczyli więcej niż jednego epizodu dużej depresji. Zmiany te były stwierdzane zarówno u dzieci, jak i u osób w średnim oraz podeszłym wieku. Nie stwierdzono ich jednak u młodych dorosłych (autorzy uważali, że może to być związane z nasileniem choroby, krótkim czasem jej trwania oraz dużą zdolnością adaptacji mózgu u osób w tym wieku). Aspekt chroniczności zmian patologicznych jest potwierdzany w ostatnich badaniach, w których wykazano, że leczenie przeciwdepresyjne odwraca wzrost stężenia substancji neurotoksycznych u pacjentów z pierwszym epizodem depresji, jednak nie wywiera takiego wpływu u osób z przewlekłą depresją.<sup>18</sup> Dowody na zwiększanie objętości hipokampa przez leki przeciwdepresyjne są mniej oczywiste.<sup>19</sup> Wykazano, że patologiczne zmiany w mózgu wywołane dużą depresją wpływają na zaburzenia funkcji poznawczych. Hickie i wsp.<sup>20</sup> stwierdzili dodatnią korelację między zmniejszeniem objętości hipokampa u pacjentów z dużą depresją, u których objawy depresji były odporne na tradycyjne leczenie stosowane przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, a pogorszeniem pamięci w porównaniu z grupą kontrolną dobraną pod względem wieku. Zaburzenia funkcji mózgu przypisuje się również zwiększeniu metabolizmu glukozy w hipokampie,<sup>21</sup> większemu stężeniu kortyzolu powodującego apoptozę i śmierć neuronów hipokampa oraz zmniejszeniu stężenia czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF) oraz wtórnym zaburzeniom funkcji poznawczych w dużej depresji.<sup>22-24</sup> Wiele badań wykazało zmniejszenie stężenia BDNF w hipokampie i korze przedczołowej u ofiar samobójstw<sup>25</sup> oraz w hipokampie zwierząt poddanych przewlekłemu stresowi.<sup>26</sup> U pacjentów z ciężką dużą depresją obserwowano zmniejszenie objętości płatów przednich.<sup>12</sup> Pacjenci z AD i dużą depresją wykazują pewne podobieństwo pod względem rozregulowania HPA. Badania wykazały, że u osób z AD stężenia kortyzonu i hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) są przewlekłe zwiększone, a stężenie kortykoliberyny (CRH) w jądrze przykomorowym podwzgórze (PVN) istotnie zwiększone w porównaniu z osobami zdrowymi. Zmiany te są markerami rozregulowania osi HPA<sup>27</sup> oraz szybkiego pogarszania funkcji poznawczych.<sup>28</sup> W dużej depresji na tzw. rezerwe poznawczą zaproponowaną przez Sterna<sup>29</sup> niekorzystny wpływ mogą mieć zaburzenia osi HPA. Dysregulacja ta zaburza rezerwę poznawczą, która osta-

tecnie ogranicza zdolność mózgu do radzenia sobie z uszkodzeniami związanymi z AD, takimi jak tworzenie splątków neurofibrylarnych czy blaszek amyloidowych.

## Wpływ lęku na mózg

W jednej z ostatnich prac podkreślono podobieństwa między lękiem i otępieniem, a w szczególności szkodliwy wpływ lęku na funkcjonowanie mózgu. Tsolaki i wsp.<sup>30</sup> w badaniu z udziałem 1271 starszych osób z Grecji, stwierdzili, że osoby, które doświadczyły stresującego wydarzenia lub sytuacji (krótko- lub długotrwałej) o znacznym nasileniu znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka zachorowania na AD, co wskazuje na istnienie znaczących podobieństw między zespołem stresu pourazowego (PTSD) a otępieniem: podatność hipokampa, pierwsze objawy zaburzeń pamięci oraz zwiększenie stężenia glikokortykosteroidów. Podobnie u osób z PTSD bez wywiadu nadużywania alkoholu, w porównaniu z grupą kontrolną, stwierdzono zmniejszenie objętości hipokampa.<sup>31</sup> Bremner i wsp.<sup>32</sup> dokonali pomiarów hipokampa u 26 weteranów z Wietnamu z PTSD i porównali je z parametrami uzyskanymi od zdrowych osób z grupy kontrolnej dobranych pod względem wieku i płci. U weteranów stwierdzono istotnie mniejszą objętość (o 8%) prawego hipokampa, co było związane z zaburzeniami krótkoterminowej pamięci werbalnej ocenianej za pomocą skali Wechslera. Istnieje zależność epidemiologiczna między PTSD lub traumatycznymi doświadczeniami a rozwojem otępienia. W niedawnym badaniu przeprowadzonym przez Qureshi i wsp.<sup>33</sup> z udziałem 10 481 weteranów stwierdzono większą chorobowość i zapadalność na otępienie wśród osób z wywiadem PTSD. Były one dwukrotnie bardziej narażone na rozwój zaburzeń neurodegeneracyjnych w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej bez rozpoznanego PTSD. W badaniu tym postawiono hipotezę, że zaburzenia poznawcze związane z PTSD mogą być wczesnym markerem otępienia lub też zaburzenia poznawcze związane z PTSD powodują, że weterani należą do grupy zwiększonego ryzyka rozwoju demencji.

## Przewlekła encefalopatia pourazowa

Przewlekła encefalopatia pourazowa (CTE), chociaż po raz pierwszy rozpoznana już w 1928,<sup>34</sup> wzbudziła duże zainteresowanie w mediach po kilku głośnych samobójstwach emerytowanych graczy Narodowej Ligi Futbolowej (NFL) i bardziej rygorystycznych badaniach przeprowadzonych przez wybitnych neuropatologów Ann McKee i Benneta Omalu. Chociaż badania charakteryzujące zmiany neuropatologiczne, obraz kliniczny i przyczyny CTE są jeszcze na wstępnym etapie, ich wyniki są bardzo solidne i spójne oraz dobrze odróżniają postępującą wyraźną tauopatię ze swoistym zespołem klinicznym od oczywistego czynnika środowiskowego w postaci powtarzających się urazów skutkujących ostrymi lub podostryimi zaburzeniami funkcji

mózgu. Zespół kliniczny, często diagnozowany po latach od początku objawów, czasami nawet dopiero po przejściu na emeryturę, ma postępujący charakter i może trwać dziesiątki lat.<sup>35</sup> Jego występowanie, czas do pojawienia się i czynniki odpowiedzialne za jego ekspresję są ciągle badane, ale obecnie pozostają jedynie hipotezami.

W skład zespołu będącego klinicznym objawem CTE (znanego również jako zespół upojenia od uderzenia pięścią [punch-drunk syndrome], otępienie bokserów oraz przewlekłe urazowe uszkodzenie mózgu) wchodzi trzy różne wzorce objawów: psychiczne, ruchowe i poznawcze. Objawy psychiczne (dominujące w około jednej trzeciej przypadków) obejmują ostre pojawienie się objawów depresji (niezwiązanej z wcześniejszymi zaburzeniami psychicznymi), chwiejność emocjonalną z kapryśnym i nieprzewidywalnym zachowaniem, drażliwość, napady przemocy, paranoję, odhamowanie, apatię i uzależnienia. Jordan<sup>36</sup> zauważył, że objawy behawioralne CTE są trudne do oceny w początkowej fazie choroby, jeśli cechy osobowości z czasu przed chorobą nie są znane. Postępujący parkinsonizm, chociaż zazwyczaj nie jest wczesnym elementem tego zespołu, ostatecznie może wystąpić w około 40% potwierdzonych przypadków. Najczęstszymi objawami parkinsonizmu są: powolny, szurający chód, dyzartria i dysfagia, zaburzenia równowagi, sztywność, ataksja i objawy okoruchowe. Zaburzenia koncentracji lub uwagi, pamięci oraz deficyty funkcji wykonawczych charakteryzują deficyty w CTE.<sup>35,37</sup> Klinicznym wyzwaniem jest odróżnienie nieprawidłowych wzorców zachowań związanych bezpośrednio z zaburzeniami psychicznymi lub uzależnieniami od podobnych zachowań, które należą do najwcześniejszych, zaburzających funkcjonowanie objawów CTE.

Zmiany neuropatologiczne w CTE charakteryzują się atrofią mózgu i przyśrodkowej części płata skroniowego, poszerzeniem komór, powiększeniem jamy przegrody przeczernistej i zaawansowanymi zmianami patologicznymi immunoreaktywnymi względem tau w całej korze mózgowej, przyśrodkowej części płata skroniowego, międzymózgowiu, pniu mózgu i rdzeniu kręgowym. McKee w retrospektywnym przeglądzie 45 przypadków z uwzględnieniem trzech własnych zauważył, że rozległe zmiany patologiczne w regionie limbicznym wiążą zmiany patologiczne w układzie amygdalo-hipokampalno-przegrodowo-podwzgórzowo-śródmózgowiowym i korze oczodołowo-czołowej z wczesnymi i często istotnymi zmianami behawioralnymi w CTE. Ponadto CTE dzieli cechy patologiczne z AD, włączając immunoreaktywne względem tau splątki neurofibrylarnie i w około 40% przypadków rozproszone blaszki beta-amyloidowe, które są identyczne pod względem immunocytochemicznym jak te stwierdzane w AD, co łączy patogenezę CTE i AD, chociaż wzorzec dystrybucji zmian jest w obu chorobach inny. Może być to spowodowane tym, że CTE wchodzi w interakcję addytywną lub synergistyczną z AD (podobnie do zmian naczyniowych w AD), co powoduje jeszcze większe obciążenie mózgu, objawiające się wcześniejszym początkiem oraz cięższym przebiegiem otępienia.<sup>35</sup> W rzeczywistości Mann i wsp.,<sup>38</sup> stosując analizę morfologiczną blaszek starczych, stwierdzili, że depozyty białka tau

wywołane powtarzającymi się urazami głowy nasilają toksyczność A $\beta$ , który jest odpowiedzialny za wcześniejszy początek pojawienia się objawów otępienia. Należy podkreślić, że obraz kliniczny, patofizjologia, przyczyny (inne niż uraz) i rokowanie w CTE, nadal nie są dobrze poznane. Do tej pory wszystkie dowody opierały się na opisach pojedynczych przypadków lub niewielkich badaniach bez grupy kontrolnej lub też na badaniach obserwacyjnych. Dlatego te wnioski, choć ważne i bardzo trafne, do chwili przeprowadzenia lepiej kontrolowanych badań należy uznać za wstępne. Uzasadnione wydaje się jednak stwierdzenie, że powtarzające się urazy głowy są czynnikiem ryzyka rozwoju otępienia w późniejszym wieku.

## Identyfikowanie prodromalnych objawów chorób neurodegeneracyjnych i psychicznych

Identyfikacja wczesnych markerów zaburzeń psychicznych i chorób neurodegeneracyjnych oraz ich odróżnianie jest kluczem do wczesnego i właściwego leczenia tych zaburzeń w ich fazie prodromalnej lub w początkowym okresie choroby.<sup>39</sup> Stosowanie przesiewowych metod badania funkcji poznawczych, takich jak Mini Mental State Examination (MMSE),<sup>40</sup> Montreal Cognitive Assessment (MoCA)<sup>41</sup> czy Saint Louis University Mental Status Examination (SLUMS)<sup>42</sup> jest powszechną praktyką w bieżącej ocenie funkcji poznawczych w warunkach szpitalnych. Jednak czułość testów przesiewowych, a zwłaszcza MMSE, jest kwestionowana w związku z zaobserwowanymi wynikami fałszywie ujemnymi (np. efekt sufitowy dla osób z wyższym wykształceniem)<sup>43</sup> i fałszywie dodatnimi (np. w przypadku gorszego wykształcenia i starszego wieku prowadzi do przeszacowania stopnia zaburzeń funkcji poznawczych).<sup>44,45</sup> Najnowsze badania oceniały wiarygodność testów przesiewowych innych niż MMSE, który wykluczono z uwagi na jego małą czułość. Hoops i wsp.<sup>46</sup> wykazali, że MoCA ma większą czułość niż MMSE w wykrywaniu łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych (MCI) i otępienia u pacjentów z chorobą Parkinsona. W badaniu pilotażowym przeprowadzonym przez Tariq i wsp.<sup>42</sup> z udziałem 702 weteranów wykazano, że SLUMS jest bardziej wrażliwym testem służącym do wykrywania łagodnych zaburzeń neurokognitywnych niż MMSE.

Chociaż omówienie wszystkich otępień o podłożu neurodegeneracyjnym przekracza ramy tego artykułu, to w dalszej części pracy dokonano przeglądu częściej występujących otępień związanych z uszkodzeniem kory, takich jak choroba Alzheimera, otępienie czołowo-skroniowe i otępienie z ciałami Lewy'ego. W tabelach 1 i 2 podsumowano cechy wymienionych chorób.

### CHOROBA ALZHEIMERA

Typowy profil neuropsychologiczny AD składa się z zaburzeń pamięci epizodycznej z towarzyszącymi deficytami językowymi, wiedzy semantycznej, funkcji wykonawczych

i wzrokowo-przestrzennych, które należą do grupy objawów pojawiających się jako pierwsze.<sup>47,48</sup> Równocześnie nie stwierdza się znaczących objawów psychicznych poza łagodnymi objawami depresji. Często osoby z otoczenia pacjenta pierwsze zauważają deficyty funkcji poznawczych.

### OTĘPIENIE Z CIAŁAMI LEWY'EGO

Otępienie z ciałami Lewy'ego (LBD) różni się pod względem profilu neuropsychologicznego od AD. LBD jest przede wszystkim związane z okresami zmiennego pobudzenia, parosomniami, parkinsonizmem, zaburzeniami funkcji układu autonomicznego oraz deficytami uwagi, funkcji wzrokowo-przestrzennych i wykonawczych (w niektórych badaniach sugeruje się, że mogą to być jedne z pierwszych deficytów stwierdzanych w LBD). Depresja jest bardziej nasiloną w LBD niż AD, przynajmniej na wcześniejszych etapach choroby.<sup>49</sup> Najnowsze badania sugerują, że zachowanie w czasie fazy REM (snu z szybkimi ruchami gałek ocznych) na wiele lat lub nawet dekad może poprzedzać pojawienie się każdego otępienia związanego z  $\alpha$ -synukleina: choroby Parkinsona (PD), zaniku wieloukładowego (MSA) i LBD.<sup>50</sup>

### OTĘPIENIE CZOŁOWO-SKRONIOWE

Otępienie czołowo-skroniowe (FTD) może charakteryzować się objawami behawioralnymi (wariant płata czołowo-czołowego) lub związanymi z funkcjami językowymi (wariant płata skroniowego).<sup>51</sup> Zaburzenia zachowania w FTD pojawiają się przed wystąpieniem deficytów neuropsychologicznych<sup>52</sup> i obejmują apatię, drażliwość, brak wglądu, odhamowanie oraz nieprzestrzeganie norm osobowych i społecznych. W badaniu neurologicznym u chorych z FTD mogą występować objawy deliberacyjne. Skroniowy wariant FTD, chociaż zwykle odnosi się do afazji pierwotnie postępującej (PPA), może być podzielony na postępującą afazję z utratą płynności mowy, otępienie semantyczne oraz postępującą afazję logopeniczną.<sup>51</sup> Wczesne objawy psychiczne lub nagłe zmiany zachowania są rzadkie w PPA. Choć trudności w dobieraniu słów są zazwyczaj związane z PPA jest jednak kilka kluczowych różnic między poszczególnymi grupami PPA. U pacjentów z postępującą afazją z utratą płynności mowy mogą występować zaburzenia dyzartryczne z wahającym się wzorcem mowy i zaoszczędzonym rozumieniem słów. Otępienie semantyczne jest związane z wczesnym deficytem nazywania i znajomości znaczenia słów. Wreszcie, postępująca afazja logopeniczna obejmuje zaburzenia nazywania, przypomnienia pojedynczych słów, powtórzenia oraz błędy w dźwiękach mowy.

### PRZEWLEKŁA ENCEFALOPATIA POURAZOWA

W CTE objawy behawioralne, ruchowe i poznawcze są obecne na różnych etapach choroby. Jednak wydaje się, że istnieje spójny wzorzec pojawiania się zmian. Objawy poznawcze często obejmują deficyty pamięci, uwagi lub koncentracji i funkcji wykonawczych<sup>53</sup> i występują powszechnie na wczesnym etapie choroby, często stanowiąc pierwszą grupę objawów. Objawy psychiczne i zachowania odbiegające



TABELA 1. TYPOWA CHARAKTERYSTYKA I WZORCE OTEPIEŃ

Zespół	Początkowe skargi	Profil neuropsychologiczny	Osoba jako pierwsza zauważająca zaburzenia
Depresja	Problemy z pamięcią, trudności z koncentracją	Fluktuacje uwagi, spłaszczona krzywa uczenia, deficyt przypominania z nienaruszonym zapamiętywaniem i rozpoznawaniem, fluktuacje funkcji wykonawczych, spowolnienie psychoruchowe	Pacjent
Otępienie typu alzheimerowskiego	Powtarzanie, zapomnienie, dezorientacja	Wolno postępujący deficyt pamięci następczej z upośledzeniem uczenia, zapamiętywania i rozpoznawania, zaburzenia nazywania, deficyty wykonawcze i płynności semantycznej, zaburzenia przetwarzania wzrokowo-przestrzennego, w zaawansowanej fazie choroby apraksja, afazja, agnozja, deterioracja funkcjonalna	Pacjent/rodzina
Otępienie z ciałami Lewy'ego	Fluktuacje funkcji poznawczych – „dobre i złe” dni, dezorientacja, urojenia, omamy, parasonnie	Progresywne, podstępne pogarszanie funkcji poznawczych z dominującymi wahaniami koncentracji uwagi i deficytami wykonawczymi, wyraźne zaburzenia percepcji wzrokowej, deficyt przypominania, po którym początkowo występuje słabe zapamiętywanie, zaburzenia autonomiczne i upadki, funkcje motoryczne wyraźnie zaburzone objawami parkinsonizmu, żywe i szczegółowe omamy wzrokowe	Pacjent/rodzina
Otępienie związane z chorobą Parkinsona	Zaburzenia inicjacji działania, spowolnienie myślenia, problemy postrzegania	Fluktuacje uwagi, niezaburzona krzywa uczenia się, deficyt przypominania z zaburzeniami zapamiętywania i nienaruszonym rozpoznawaniem, łagodne zaburzenia nazywania, niska szybkość przetwarzania, przetwarzania wzrokowo-przestrzennego oraz zaburzenia wykonawcze, spowolnienie psychoruchowe	Pacjent/rodzina
Otępienie czołowo-skroniowe	Zmiany zachowania i osobowości	Deficyty funkcji wykonawczych (perseweraacje, impulsywność, zaburzenia planowania, ograniczenie odbioru bodźców, zaburzenia elastyczności psychicznej, zaburzenia syntezy), zaburzenia uwagi selektywnej, względnie zachowana pamięć we wcześniejszych etapach	Rodzina
Przewlekła encefalopatia pourazowa	Zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzenia osobowości, uzależnienia, parkinsonizm	Objawy poznawcze (często pojawiają się jako pierwsze) często obejmują deficyty pamięci, uwaga/koncentracja i sprawność funkcji wykonawczych, które pojawiają się wcześniej i często stanowią pierwszy zestaw objawów. Objawy psychiczne i nietypowe zachowania, takie jak depresja, drażliwość, agresywność i uzależnienia mogą wystąpić we wczesnym zespole, jeśli nie pojawiają się w kolejnych etapach. Stwierdza się wzrost częstości myśli samobójczych, prób i śmiertelnych przypadków. Postępujący parkinsonizm występuje w 40% przypadków. Nie do odróżnienia od choroby Alzheimera i otępienia czołowo-skroniowego w zaawansowanych stadiach choroby	Rodzina/pacjent

od normy, takie jak depresja, drażliwość, agresywność i uzależnienia mogą wystąpić na początkowym etapie choroby lub w dalszych stadiach.<sup>35</sup> W ostatnio opublikowanych opisach przypadków stwierdzono zwiększenie częstości pojawiania się myśli samobójczych, prób samobójczych oraz dokonanych samobójstw. Wraz z postępowaniem CTE obraz diagnostyczny staje się podobny do obserwowanego w AD i FTD.<sup>35</sup>

#### DUŻA DEPRESJA

Neuropsychologiczny profil dużej depresji musi być najpierw odróżniony od objawów odnoszących się do tzw. otępienia rzekomego, które charakteryzuje się odwracalnymi

zaburzeniami funkcji poznawczych u pacjentów z depresją na podłożu psychicznym, a nie neurodegeneracyjnym.<sup>54</sup> Duża depresja charakteryzuje się również bardziej przewlekłym i postępującym wzorcem zaburzeń funkcji poznawczych i konsekwentnie wiąże się z deficytem złożonej i ciągłej uwagi oraz funkcji wykonawczych, podczas gdy zaburzenia szybkości przetwarzania nie są objawem stałym. Deficyty pamięci następczej, chociaż powszechnie cytowane w piśmiennictwie, także nie są typowe. Wydaje się, że uczenie się, a nie przywoływanie czy rozpoznawanie jest najbardziej uszkodzonym elementem pamięci następczej w przebiegu dużej depresji.<sup>1,55</sup> Pierwszymi objawami zgłaszanymi w dużej depresji są ciężkie

TABELA 2. KLINICZNE OBJAWY OTĘPIEŃ

Nastrój/zachowanie	DEP: objawy wegetatywne AD: depresja, lęk, apatia LBD/PD: depresja > AD i może pojawiać się przed objawami ruchowymi, apatia, zachowania impulsywne lub kompulsyjne z powodu działań niepożądanych leczenia PD FTD: istotne zmiany osobowości i zachowania, nieświadomość, odhamowanie, apatia, fiksacje i kompulsje, stępienie emocjonalne, stałe dbanie o higienę, impulsywność CTE: nagłe objawy depresyjne z nieprzewidywalnym zachowaniem i wybuchy
Odżywianie	DEP: zwiększenie lub zmniejszenie apetytu AD: preferencja słonych i słodkich potraw LBD i PD: trudności w przełykaniu w PD FTD: swoiste preferencje żywieniowe, objadanie się CTE: nieznane
Omamy/urojenia	DEP: mogą wystąpić w ciężkich przypadkach AD: omamy i urojenia w zaawansowanych stadiach choroby LBD: wczesne omamy wzrokowe (często ludzie lub zwierzęta) FTD: rzadko CTE: nie zgłaszano
Sen	DEP: nadmierna senność lub bezsenność AD: zaburzony rytm okołodobowy LBD i PD: parasomnie FTD: zaburzony rytm okołodobowy CTE: zaburzony
Inne	DEP: obniżone libido, zaburzenia psychoruchowe AD: funkcje ruchowe w większości zachowane, zaburzenia smaku i węchu LBD: dysfunkcje autonomiczne, wrażliwość na neuroleptyki, zwolnione ruchy sakadyczne, zaburzenia poznawcze pojawiają się co najmniej po roku od wystąpienia objawów ruchowych FTD: objawy deliberacyjne, wolne ruchy gałek ocznych, nietrzymanie moczu, wzrost zainteresowania seksem CTE: nagły początek psychiatryczny (nawet bez uprzedniego wywiadu psychiatrycznego), wczesne uzależnienia, prawdopodobnie skłonność do prób samobójczych, w późniejszym okresie parkinsonizm.

AD – choroba Alzheimerera, CTE – przewlekła encefalopatia pourazowa, DEP – depresja, FTD – otępienie czołowo-skroniowe, LBD – otępienie z ciałami Lewy'ego, PD – choroba Parkinsona.

objawy depresyjne. Mogą to być zgłaszane przez pacjenta skargi na zaburzenia uwagi lub koncentracji oraz pamięci następczej, które na początku są wtórne do objawów depresji, ale z czasem wykazują zmienne nasilenie zgodne z przebiegiem choroby oraz zwiększające się nasilenie w czasie, które jest uzależnione od przewlekłości i częstotliwości epizodów depresyjnych.<sup>1</sup> Profil neuropsychologiczny zaburzeń lękowych zwykle składa się z zaburzeń epizodycznej pamięci werbalnej (nauka) i funkcji wykonawczych.<sup>56</sup>

Wydaje się uzasadnione przedyskutowanie rozróżniania behawioralnej ekspresji depresji i objawów u pacjentów z grzbietowo-bocznym zespołem przedczołowym (DPF), w związku z podobieństwami objawów oraz, błędnej, zdaniem autorów, interpretacji inercji w zespole DPF jako objawu depresji. Czasami lekarze kierujący chorych na konsultację psychiatryczną sugerują, że pacjent ma depresję, podczas gdy w rzeczywistości ma on znaczny deficyt funkcji wykonawczych związany z grzbietowo-boczną dysfunkcją przedczołową.<sup>57</sup> Ekspresja fenotypowa może być podobna u pacjentów z depresją i zespołem DPF, ale wynika z różnych

genotypów lub ma inną etiologię. Ponadto istnieją bardzo ważne i oczywiste różnice między tymi zaburzeniami, które lekarz powinien łatwo identyfikować. Różnicowanie tych dwóch stanów pozwoli na precyzyjniejsze diagnozowanie i leczenie. Mimo że zarówno chorzy z depresją, jak i z zespołem DPF wydają się mieć spłaszczony afekt, ścisła obserwacja i kilka prostych pytań może pomóc w odróżnieniu ich od siebie. Jedną z głównych różnic jest wgląd w chorobę. Pacjenci z depresją mają wgląd w chorobę, są świadomi swojej depresji i mogą to zwerbalizować. Pacjenci z zespołem DPF zazwyczaj są nieświadomi swoich deficytów, zaburzeń zachowania i nie werbalizują objawów depresji. W rzeczywistości, często kwestionują istnienie jakichkolwiek problemów i nie opisują się jako odczuwających smutek, przygnębienie, melancholię, rozdrażnienie lub tracących zainteresowania oraz zdolność odczuwania przyjemności. Często pacjent z zespołem DPF odpowie „wszystko jest w porządku”, gdy zapyta się go, czy jest smutny lub czy coś jest nie tak. Choć z pozoru i pacjenci z depresją, i zespołem DPF wykazują podobne osłabienie motywacji i brak inicjatywy, można zidentyfikować ważne różni-

ce między nimi. Chorzy na depresję wykazują negatywny afekt i werbalizują brak motywacji (mają zachowany wgląd). Jeśli na przykład są proszeni o wykonanie czegoś lub wyjście gdzieś, używają słów i wyrażeń, takich jak „nie chcę”, „nie obchodzi mnie to” lub „nie mam na to ochoty”. Natomiast pacjenci z zespołem DPF nie wypowiadają takich kwestii. Kiedy są o coś proszeni, raczej godzą się, ale nie podejmują działania (awolacja). Można więc nie dostrzec żadnego negatywnego afektu u pacjentów z zespołem DPF. Przeciwnie, obserwuje się raczej inercję i trudności w inicjacji działania. Właśnie te trudności w rozpoczynaniu działania i inercja są mylone z depresją. Pacjenci z zespołem DPF mogą po prostu usiąść i nie inicjować żadnych działań, nawet dotyczących podstawowych potrzeb, takich jak jedzenie (nawet w przypadku głodu) lub załatwiania potrzeb fizjologicznych (w cięższych przypadkach). Kiedy jednak mówi im się, aby coś zjedli, a następnie daje wskazówki i podpowiedzi, mogą to zrobić od razu i jeść z apetytem. Obserwując pacjentów z depresją i zespołem DPF, można łatwo rozróżnić obie choroby. Pacjenci z depresją wyglądają na smutnych, podczas gdy pacjenci z zespołem DPF wyglądają na „pustych” lub bez wyrazu. Chorzy na depresję mogą być niespokojni lub nieaktywni, podczas gdy pacjenci z zespołem DPF są wyciszeni ruchowo i obojętni. Pacjenci ci wydają się siedzieć bez żadnych oznak celowego lub intencjonalnego działania. Profile neuropsychologiczne pacjentów z depresją i zespołem DPF są do siebie podobne, na przykład w obu przypadkach stwierdza się deficyty funkcji wykonawczych. Jednak zaburzenia funkcji wykonawczych u pacjentów z zespołem DPF mogą być jakościowo różne. Często deficyt funkcji wykonawczych jest głębszy i bardziej rozległy w domenach poznawczych, takich jak pamięć, język i uwaga lub koncentracja, podczas gdy deficyt funkcji wykonawczych w depresji jest bardziej subtelny i zwykle ograniczony do swoistych aspektów funkcji wykonawczych. Ponadto, pacjenci z depresją mają pewien wgląd w swoje deficyty i zaburzenia wykonawcze oraz mogą wykrywać błędy, które popełniają, natomiast pacjenci z zespołem DPF nie mają wglądu i świadomości problemów i nie wykrywają popełnianych błędów.

## Opis przypadku

W poniższej prezentacji przypadku, przedstawiono przykład otępienia o wczesnym początku (choroby Alzheimera), gdzie wczesna symptomatologia psychiatryczna była „myląca”. Sześćdziesięcioletnia kobieta została skierowana w sierpniu 2004 r. na badania neuropsychologiczne. Skierował ją psycholog, który leczył ją z powodu lęku, objawów depresyjnych i bezsenności. Kobieta miała długotrwały wywiad bezsenności i łagodnego lęku, chociaż objawy lęku uległy nasileniu oraz pojawiły się dodatkowo objawy depresji po zadziałaniu serii osobistych stresorów, które wystąpiły między 2000 a 2002 r. i obejmowały śmierć matki, gwałt, wybuch transformatora w pracy, co naraziło ją na potencjalnie zagrażający życiu pożar, problemy z kanalizacją, wreszcie zakażenie bakterią *Escheri-*

*chia coli*. Wkrótce pojawiły się u niej „problemy z funkcjami językowymi, uwagą i pamięcią” oraz nasilenie lęku. W sierpniu 2002 r. pacjentka po raz pierwszy zgłosiła trudności związane z mową i problemy z pamięcią „zwłaszcza gdy jest zdenerwowana” lekarzowi podstawowej opieki, który zalecił ocenę neuropsychologiczną, jednak pacjentka odmówiła, ponieważ tego typu badanie nie było refundowane przez jej ubezpieczyciela. W styczniu 2003 roku rozpoczęła leczenie psychiatryczne i psychologiczne z powodu lęku uogólnionego. W połowie 2004 roku psycholog prowadzący leczenie zaczął podejrzewać, że zgłaszane dolegliwości to coś więcej niż tylko lęk i w sierpniu 2004 r. u pacjentki została po raz pierwszy przeprowadzona ocena neuropsychologiczna.

Podczas wywiadu pacjentka zgłaszała zaburzenia pamięci krótkotrwałej i mowy. Zauważała trudności ze znajdowaniem słów, wymową i jękaniem wpływającymi na jej funkcjonowanie w pracy, na przykład przestała przedstawiać prezentacje i bała się rozmawiać przez telefon. Opisywała także trudności z rozumieniem nawet stosunkowo prostych zagadnień i łatwo się rozpraszała. Stwierdziła, że miała trudności z zapamiętaniem tego, co właśnie powiedziała lub przeczytała, i pamiętaniem początku zdania, kiedy wypowiedziała je do końca. Równocześnie była sobie w stanie przypomnieć treść rozmowy telefonicznej z neuropsychologiem, którą odbyła w roku 2002, kiedy po raz pierwszy została do niego skierowana.

Pacjentka zgłosiła również trudności w pracy i czynnościach dnia codziennego (IADL) oraz wypełnianiu książeczki czekowej, pamiętaniu o przyjmowaniu leków, czasami zapominała o tym, co gotowała. Odczuwała narastanie izolacji i lęku oraz obawiała się korzystać z telefonu z powodu problemów z mową. Objawy lęku, które głównie dotyczyły jej zdrowia i problemów poznawczych, oraz obawy, że była narażona na toksyny w pracy, znacznie się zmniejszyły po rozpoczęciu przyjmowania 20 mg citalopramu (Celexa) na miesiąc przed wizytą, ale jej pamięć i trudności związane z uwagą pozostały niezmienione. Pacjentka opisała swój nastrój jako „bardzo dobry”. Zaprzeczyła, że odczuwa nastrój depresyjny, smutek, płaczliwość, pogorszenie apetytu lub ma myśli samobójcze lub dotyczące zabójstwa. Potwierdziła łagodne poczucie beznadziejności, winy i braku energii. Negowała występowanie omamów słuchowych i wzrokowych, manii, nie miała także objawów charakterystycznych dla PTSD. Piła kieliszek lub dwa wina dziennie i negowała przyjmowanie narkotyków. Wywiad chorobowy był nieistotny.

Leczenie składało się z citalopramu w dawce 20 mg na dobę, alendronianu (Fosamax) w dawce 70 mg raz w tygodniu i zolpidemu (Ambien) w dawce 5 mg w przypadku problemów z zaśnięciem.

Wywiad rodzinny w kierunku zaburzeń pamięci był dodatni. Zaburzenia pamięci u matki (która zmarła po siedemdziesiątce) pojawiły się około 50 roku życia, a babka ze strony matki miała otępienie, które pojawiło się w wieku około 60 lat. Historia w kierunku chorób psychicznych obejmowała przewlekły łagodny lęk uogólniony, jednak przed rokiem 2000 nigdy nie zaburzał on funkcjonowania społecznego chorej.

Pacjentka kilka razy w przeszłości brała udział w psychoterapii prowadzonej w trybie ambulatoryjnym w związku z leczeniem zaostrzenia choroby. W latach 2000-2002 doświadczyła kilku poważnych epizodów stresowych, jak opisano powyżej. Podczas pierwszej oceny neuropsychologicznej pacjentka była wyraźnie zaniepokojona. Jej myślenie było na ogół logiczne i liniowe bez objawów paranoi lub urojeń. Wymagała niekiedy powtórzenia instrukcji, ale była w stanie zachować skupienie i koncentrację na odpowiedni czas. Funkcje motoryczne były nienaruszone, bez objawów drżenia, zbaczania, dysmetrii, objawów deliberacyjnych lub dodatniej próby Romberga. Badania neuropsychologiczne wykazały, że pacjentka była w stanie funkcjonować na przeciętnym poziomie ogólnych zdolności intelektualnych, które korespondowały z szacowanym poziomem zdolności wynikających z wykształcenia. Niektóre obszary funkcjonowania poznawczego były zaburzone, w tym kontrola funkcji wykonawczych, uwaga i koncentracja, pamięć operacyjna, a także obustronna sprawność motoryczna. Semantyczne aspekty przetwarzania językowego i pamięć werbalna były prawidłowe. Najistotniejszą cechą oceny był znaczny niepokój, który w opinii autorów wpływał na nasilenie deficytów neuropsychologicznych. Druga ocena neuropsychologiczna została przeprowadzona około rok później, podczas której odnotowano nasilenie lęku, pogorszenie pamięci, myślenia i rozumienia. Chociaż pacjentka nadal pracowała, zgłaszała problemy z realizacją zadań w pracy i domu. Podała przykłady, że nie jest w stanie odpowiednio spakować się na krótką wycieczkę, odsłuchać wiadomości z automatycznej sekretarki i wykonywać równocześnie wielu zadań.

Podczas rozmowy była miła i współpracowała, ale była bardzo niespokojna. W rozmowie odnotowano parafazje fonemiczne, jąkanie, pewne trudności ze znalezieniem słów lub wyrażeniem myśli. Wykonywane ruchy były szybkie i płynne. Wymagała wielokrotnego nakierowywania. Koncentracja uwagi była na dobrym poziomie. Ogólne funkcjonowanie intelektualne (na podstawie kombinacji parametrów bieżących i wcześniejszych) było jeszcze na poziomie średnim. Umiejętności werbalne (płynność pisania, słownictwo i uzasadnianie ustne) nadal nie były zaburzone, natomiast umiejętności niewerbalne pogorszyły się w porównaniu z szacunkami sprzed zachorowania, jak i wynikami poprzedniej oceny. Pacjentka wykazała deficyt (bezwzględny i względem poprzedniego badania) uwagi i koncentracji oraz pamięci operacyjnej, percepcji wzrokowo-przestrzennej i konstrukcyjnej, rozumienia ze słuchu, uczenia wzrokowego oraz aspektów funkcji wykonawczych (np. tworzenia koncepcji, elastyczności psychicznej, pamięci źródłowej) oraz płynności semantycznej. Uczenie i przypominanie pogorszyło się w porównaniu z poprzednim badaniem, ale w dalszym ciągu było względnie nienaruszone.

Podobnie jak w przypadku poprzedniej oceny lęk miał niekorzystny wpływ na sprawność neuropsychologiczną, ale równocześnie nastąpiło pogorszenie wyników badania, co spowodowało, że zalecono pełną diagnostykę w kierunku otępienia. Autorzy nie przypuszczali, że profil neuropsychologicz-

ny i wywiad może wskazywać na typowe otępienie, ale wzięli pod uwagę możliwość atypowej postaci. U pacjentki w ciągu 10 miesięcy przeprowadzono wiele badań neurologicznych, w tym badania laboratoryjne, wszystkie z nich były prawidłowe. Badanie MR mózgu wykazało drobne przewlekłe okołokomorowe zmiany niedokrwienne w istocie białej, mimo to badanie ciągle było w granicach normy. 24-godzinne telemetryczne badanie elektroencefalograficzne (EEG) wykazało niewielkie zwolnienie tła, niezależne zwolnienie dwuskroniowe, rytmiczne przerywane fale delta w okolicy czołowej. Została także wykluczona encefalopatia odpowiadająca na glikokortykosteroidy związana z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy.

Pacjentka zakończyła trzecią ocenę neuropsychologiczną około 2 lata po pierwszym badaniu. Po raz pierwszy wywiad mógł zostać zweryfikowany przez osobę trzecią, potwierdzono szybko postępujące pogorszenie w ciągu ostatnich kilku lat. Znaczne pogorszenie stanu neuropsychologicznego było oczywiste. Pacjentka miała poważne deficyty w prawie wszystkich domenach neuropsychologicznych, ale w szczególności w kontroli funkcji wykonawczych, pamięci operacyjnej i pamięci następczej. Nie była w stanie wypełniać prostych poleceń, a podstawowe umiejętności, takie jak arytmetyka, używanie kalendarza oraz zasady dotyczące zdrowia i bezpieczeństwa były znacznie upośledzone.

Po uzyskaniu zgody wykonano biopsję prawego płata czołowego po około 2,5 roku od pierwszego badania, która wykazała obecność istotnej ilości blaszek amyloidu i splątków neurofibrylarnych potwierdzających rozpoznanie choroby Alzheimera. Stan pacjentki stale się pogarszał, wymagała interwencji farmakologicznej, a w końcu została umieszczona w domu opieki.

Początkowo AD nie była rozważana u tej pacjentki ze względu na nietypowe zaburzenia behawioralne i nietypowy początkowy wzorzec neuropsychologiczny, który charakteryzował się brakiem zaburzeń pamięci następczej, zaburzeń funkcji wykonawczych i językowych, zamiast klasycznego profilu neuropsychologicznego AD,<sup>48</sup> który zazwyczaj charakteryzuje się deficytami pamięci następczej, semantycznych aspektów języka i funkcji wykonawczych. Wywiad rodzinny w kierunku otępienia o wczesnym początku był ważną informacją i można było rozważyć AD wcześniej w trakcie leczenia. Jednak została ona rozpoznana dopiero po uzyskaniu informacji z innego źródła podczas trzeciej oceny neuropsychologicznej.

## Podsumowanie

Symptomatologia otępienia o wczesnym początku może pokrywać się z pierwotnymi zaburzeniami psychicznymi. Diagnostowanie otępień o wczesnym początku o nietypowych objawach może stanowić duże wyzwanie. Lęk i zaburzenia nastroju mogą być czynnikami ryzyka wystąpienia otępienia, a zatem szczegółowa ocena i niezbędne badania powinny być rozważone, gdy objawy nie ustępują lub gdy istnieje uzasadnione podejrzenie demencji.



Poniżej przedstawiono główne punkty i zalecenia dotyczące otepienia o wczesnym początku, które mogą być przydatne dla klinicystów.

- Fenotypowe ekspresje otepienia są różne i złożone i nie zawsze zgodne z podręcznikowym wzorem.
- Otepienia mogą pierwotnie objawiać się zaburzeniami psychicznymi lub pogorszeniem obecnych wcześniej objawów i zespołów psychiatrycznych.
- Nawet częste otepienia mogą mieć nietypowe objawy. Ekspresja objawów otepienia może ulegać zmianom i dlatego pacjenci w razie potrzeby mogą wymagać ponownej oceny.
- Biorąc pod uwagę, że przewlekłe stany lękowe i depresja stanowią czynniki ryzyka późniejszego rozwoju otepienia, należy zawsze uwzględniać możliwość otepienia jako potencjalnej etiologii zaburzeń u osób z przewlekłym lub długotrwałym wywiadem depresji lub lęku, które są związane z pogorszeniem funkcji poznawczych, pogłębieniem zaburzeń psychicznych lub obu tych sytuacji.
- Zawsze należy podjąć próbę pozyskania wywiadu z dodatkowego źródła. Trzeba także zastanowić się nad wykorzystaniem testów neuropsychologicznych w celu właściwej oceny funkcjonowania poznawczego i symptomatologii psychiatrycznej, a zwłaszcza zastanowić się nad powtarzaniem badań. Bardzo ważny jest szczegółowy wywiad. Dokładne pytania nie tylko o historię dotychczasowego leczenia psychiatrycznego, ale także mające na celu zrozumienie osobowości, mogą mieć decydujące znaczenie. Czy pacjent jest osobą przewlekłe zamartwiającą się, perfekcjonistą lub opisuje się, że jest ciągle zestresowany? Wskazówki te mogą być przydatne w określaniu czynników ryzyka. Rozpoznanie różnych rodzajów otepienia często zależy od wykluczenia innych czynników i rzadko zdobywa się oczywiste dowody na obecność konkretnego typu otepienia. Identyfikacja czynników ryzyka, które mogą nie zostać wykryte, może pomóc w diagnostyce różnicowej i ustaleniu etiologii otepienia.

Artykuł z *Neurologic Clinics of North America* (Volume 29, Number 1, February 2011, Kenneth Podell, PhD, Karen Torres, PsyD) jest publikowany za zgodą Elsevier Inc., New York, New York, USA. Tłumaczenie Medical Tribune Polska. Ani autorzy, licencjonodawca, Elsevier Inc., i wydawca, Medical Tribune Polska, nie gwarantują ani nie odnoszą się do jakości i wartości reklamowanych produktów i usług, ani stanowiska reprezentowanego przez reklamodawców.

## PIŚMIENNICTWO

- Langenecker SC, Lee HJ, Bieliauskas LA. Neuropsychology of depression and related mood disorders. In: Grant I, Adams K editor. *Neuropsychological assessment of neuropsychiatric and neuromedical disorders*. United Kingdom: Oxford University Press; 2009; p. 523–559
- Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006; 5: 64–74
- Solomon A, Kivipelto M, Wolozin B, et al. Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009; 28: 75–80
- Qui C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*. 2005; 4: 487–499
- Nalivaeva NN, Fisk L, Kochkina EG, et al. Effect of hypoxia/ischemia and hypoxic preconditioning/reperfusion on expression of some amyloid-degrading enzymes. *Ann N Y Acad Sci*. 2004; 1035: 21–33
- Sierksma AS, Van den Hove DL, Steinbusch WM, et al. Major depression, cognitive dysfunction and Alzheimer's disease: is there a link? *Eur J Pharmacol*. 2010; 626: 72–82
- Dong H, Yuede CM, Yoo HS, et al. Corticosterone and related receptor expression are associated with increased amyloid plaques in isolated Tg2576 mice. *Neuroscience*. 2008; 155: 154–163
- Jeong YH, Park CH, Yoo J, et al. Chronic stress accelerates learning and memory impairments and increases amyloid deposition in APP V7171-CT100 transgenic mice, and Alzheimer's disease model. *FASEB J*. 2006; 20: 729–731
- Rothman SM, Mattson MP. Adverse stress, hippocampal networks, and Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med*. 2010; 12: 56–70
- Csermanský JG, Dong H, Fagan AM, et al. Plasma cortisol and progression of dementia in subjects with Alzheimer-type dementia. *Am J Psychiatry*. 2006; 163: 2164–2169
- Sousa N, Lukoyanov NV, Madeira MD, et al. Reorganization of the morphology of hippocampal neurites and synapses after stress-induced damage correlates with behavioral improvement. *Neuroscience*. 2000; 97: 253–266
- Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD, et al. Quantitative cerebral atrophy in depression: a controlled magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*. 1993; 50: 7–16
- MacQueen G, Frodl T. The hippocampus in major depression: evidence for the convergence of the bench and bedside in psychiatric research. *Mol Psychiatry*. 2010; [Epub ahead of print]
- Owby RL, Crocco E, Acevedo A, et al. Depression and risk for Alzheimer's disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63: 530–538
- Green RC, Cupples LA, Kurz A, et al. Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE study. *Arch Neurol*. 2003; 60: 753–759
- Geerlings MI, den Heijer T, Koudstaal PJ, et al. History of depression, depressive symptoms, and medial temporal lobe atrophy and the risk of Alzheimer's disease. *Neurology*. 2008; 70: 1258–1264
- McKinnon MC, Yücel K, Nazzari A. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2009; 34: 41–54
- Myint AM, Kim YK, Verkerk R, et al. Kynurenine pathway in major depression: evidence of impaired neuroprotection. *J Affect Disord*. 2007; 98: 143–151
- Vythilingam M, Vermetten E, Anderson GM, et al. Hippocampal volume, memory, and cortisol status in major depressive disorder: effects of treatment. *Biol Psychiatry*. 2004; 56: 101–112
- Hickie I, Naismith S, Ward PB, et al. Reduced hippocampal volumes and memory loss in patients with early- and late-onset depression. *Br J Psychiatry*. 2005; 186: 197–202
- Aihara M, Ida I, Yuuki N, et al. HPA axis dysfunction in unmedicated major depressive disorder and its normalization by pharmacotherapy correlates with alteration of neural activity in prefrontal cortex and limbic/paralimbic regions. *Psychiatry Res*. 2007; 155: 245–256
- Korczyn AD, Halperin I. Depression and dementia. *J Neurol Sci*. 2009; 283: 139–142
- Kinugi H, Ida I, Ohashi T, et al. Assessment of the dexamethasone/CRH test as a state-dependent marker for hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis abnormalities in major depressive episode: a multicenter study. *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31: 212–220
- Van Londen L, Goekoop JG, Zwinderman AH, et al. Neuropsychological performance and plasma cortisol, arginine vasopressin and oxytocin in patients with major depression. *Psychol Med*. 1998; 28: 275–284
- Karege F, Vaudan G, Schwald M, et al. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Brain Res Mol Brain Res*. 2005; 136: 29–37
- Xu H, Chen Z, He J, et al. Synergistic effects of quetiapine and venlafaxine in preventing the chronic restraint stress-induced decrease in cell proliferation and BDNF expression in rat hippocampus. *Hippocampus*. 2006; 16: 551–559
- Laske C, Stransky E, Fritsche A, et al. Inverse association of cortisol serum levels with T-tau, P-tau 181 and P-tau 231 peptide levels and T-tau/Abeta 1–42 ratios in CSF in patients with mild Alzheimer's disease dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009; 259: 80–85
- Weiner MF, Vöbisch S, Olsson K, et al. Cortisol secretion and Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 1997; 42: 1030–1038
- Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002; 8: 448–460
- Tsolaki M, Papaliagkas V, Kounti F, et al. Severely stressful events and dementia: a study of an elderly Greek demented population. *Psychiatry Res*. 2010; 176: 51–54

31. Villarreal G, Hamilton DA, Petropoulos H, et al. Reduced hippocampal volume and total white matter volume in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2002; 52: 119–125
32. Bremner JD, Randall P, Scott TM, et al. MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1995; 152: 973–981
33. Qureshi SU, Kimbrell T, Pyne JM, et al. Greater prevalence and incidence of dementia in older veterans with posttraumatic stress disorder. *J Am Geriatr Soc*. 2010; 58: 1627–1633
34. Martland HS. Punch drunk. *JAMA*. 1928; 91: 1103–1107
35. McKee AC, Cantu RC, Nowinski CJ, et al. Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009; 68: 709–735
36. Jordan BD. Brain injury in boxing. *Clin Sports Med*. 2009; 28: 561–578
37. Mendez MF. The neuropsychiatric aspects of boxing. *Int J Psychiatry*. 1995; 25: 249–262
38. Mann DM, Brown AM, Prinja D, et al. A morphological analysis of senile plaques in the brains of non-demented persons of different ages using silver, immunocytochemical and lectin histochemical staining techniques. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1990; 16: 17–25
39. Welsh-Bohmer KA. Defining „prodromal” Alzheimer’s disease, frontotemporal dementia, and Lewy body dementia: are we there yet?. *Neuropsychol Rev*. 2008; 18: 70–72
40. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975; 12: 189–198
41. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53: 695–699
42. Tariq SH, Tumosa N, Chibnall JT, et al. Comparison of the Saint Louis University mental status examination and the mini-mental state examination for detecting dementia and mild neurocognitive disorder—a pilot study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006; 14: 900–910
43. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, et al. Population-based norms for the mini-mental state examination by age and education level. *JAMA*. 1993; 269: 2386–2391
44. Ostrosky-Solis F, Lopez-Arango G, Ardila A. Sensitivity and specificity of the mini-mental state examination in a Spanish-speaking population. *Appl Neuropsychol*. 2000; 7: 25–31
45. Roselli M, Tappen R, Williams C, et al. The relation of education and gender on the attention items of the mini-mental state examination in Spanish-speaking Hispanic elders. *Arch Clin Neuropsychol*. 2006; 21: 677–686
46. Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*. 2009; 73: 1738–1745
47. Salmon DP, Bondi MW. Neuropsychology of Alzheimer’s disease. In: Terry RD, Katzman R, Bick KL, et al. editor. *Alzheimer’s disease*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999; p. 39–56
48. Podell K, Keller JM. Neuropsychological assessment. In: Coffey CE, Cummings JL editor. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Geriatric Neuropsychiatry*. 3rd edition. Arlington: American Psychiatric Publishing, Inc; 2011; p. 155–184
49. Troster A. Neuropsychological characteristics of dementia with Lewy bodies and Parkinson’s disease with dementia: differentiation, early detection, and implications for „mild cognitive impairment” and biomarkers. *Neuropsychol Rev*. 2008; 18: 103–119
50. Claassen DO, Josephs KA, Ahskog JE, et al. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology*. 2010; 75: 494–499
51. Kirshner HS. Frontotemporal dementia and primary progressive aphasia: an update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010; 10: 504–511
52. Wittenberg D, Possin KL, Rascovskyc K, et al. The early neuropsychological and behavioral characteristics of frontotemporal dementia. *Neuropsychol Rev*. 2008; 18: 91–102
53. Heilbronner RL, Bush SS, Ravdin LD, et al. Neuropsychological consequences of boxing and recommendations to improve safety: a National Academy of Neuropsychology Education paper. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009; 24: 11–19
54. Sachdev PS, Smith JS, Angus-Lepan H, et al. Pseudodementia twelve years on. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1990; 53: 254–259
55. Porter RJ, Gallagher P, Thompson JM, et al. Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *Br J Psychiatry*. 2003; 182: 214–220
56. Airaksinen E, Larsson M, Forsell Y. Neuropsychological functions in anxiety disorders in population-based samples: evidence of episodic memory dysfunction. *J Psychiatr Res*. 2005; 39: 207–214
57. Goldberg E. *The new executive brain: frontal lobes in a complex world*. New York: Oxford University Press; 2009.

## Komentarz

Dr hab. n. med. Tomasz Gabryelewicz  
Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej  
im. M. Mossakowskiego  
Polskiej Akademii Nauk, Warszawa

Autorzy powyższej pracy zwracają uwagę na zespoły psychopatologiczne istotne w diagnostyce różnicowej otępienia, ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń nastroju i zaburzeń lękowych. Zespoły te występują często, ale zbyt rzadko są rozpoznawane i odpowiednio leczone. Mogą one pogarszać sprawność procesów poznawczych i upośledzać funkcjonowanie chorych. Wczesne objawy otępienia mogą pokrywać się z pierwotnymi zaburzeniami afektywno-lękowymi. Niektóre choroby zwyrodnieniowe przebiegające z otępieniem, jak otępienie czołowo-skroniowe czy otępienie w chorobie z ciałami Lewy'ego, we wczesnej fazie rozwoju objawiają się klinicznie zaburzeniami neuropsychicznymi, a zespół otępienny rozwija się później. Zaburzenia nastroju i lękowe są również prawdopodobnymi czynnikami ryzyka wystąpienia niektórych typów otępień. Zmiany morfologiczne związane z dużą depresją występują w tych samych obszarach mózgu jak w otępieniach neurozwyrodnieniowych, a ich nasilenie związane jest z czasem trwania i liczbą epizodów depresji. Pojawienie się zmian organicznych w ośrodkowym układzie nerwowym może być czynnikiem wyzwalającym pierwszą fazę depresji lub pogarszającym poronny przebieg choroby afektywnej. Wystąpienie depresji wiąże się z wieloma czynnikami psychologicznymi, społecznymi i biologicznymi. Na obraz zespołu depresyjnego składają się objawy zaburzeń psychicznych, somatycznych i motorycznych. Zaburzenia psychiczne mogą objawiać się: nastrojem depresyjnym, utratą radości, pustką emocjonalną, trudnościami w podejmowaniu decyzji, utratą nadziei, lękiem, myślami depresyjnymi i samobójczymi, zaburzeniami funkcji poznawczych. Objawy somatyczne to: utrata łaknienia, spadek wagi, uczucie napięcia, utrata sił, zaburzenia popędu seksualnego, bóle głowy, karku lub kręgosłupa. Zaburzenia motoryczne mogą występować w postaci spowolnienia psychoruchowego, zubożenia ruchowego, osłupienia, hipomimii, ograniczenia zdolności komunikowania się, niepokoju psychoruchowego oraz dezorganizacji czynności złożonych.

Autorzy pracy prezentują też badania świadczące o tym, że czynnikiem ryzyka wystąpienia otępienia typu alzheimerskiego może być krótko- lub długotrwała ekspozycja na

stres o znaczącym nasileniu oraz powtarzające się urazy głowy. Szczególnie ciekawe są wyniki badania Manna i wsp., którzy stwierdzili, że depozyty białka tau wywołane powtarzającymi się urazami głowy nasilają toksyczność A $\beta$ .

Liczne badania epidemiologiczne wskazują na częstsze występowanie zaburzeń depresyjnych w przebiegu choroby Alzheimera (Alzheimer's disease, AD) niż w odpowiedniej wiekowo populacji ogólnej. Duża depresja występuje u 10-20% chorych, a zaburzenia subdepresyjne u 40-50%. Zaburzenia depresyjne zwykle występują we wczesnej fazie choroby albo poprzedzają wystąpienie pierwszych objawów klinicznych. Przy zachowanym krytycyzmie chorzy często reagują objawami depresyjnymi na spadek sprawności intelektualnej i pogorszenie funkcjonowania społecznego. Stanom tym może towarzyszyć lęk przed konsekwencjami AD, a nawet myśli samobójcze. Zwraca się uwagę na istotną rolę stresu, który wywiera niekorzystny wpływ na funkcjonowanie mózgu przez zakłócanie funkcjonowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Badania wskazują, że występowanie depresji związane jest z dużym stężeniem kortyzolu, a to może powodować destrukcję komórek nerwowych, w wyniku czego dochodzi do rozregulowania osi podwzgórzowo-przysadkowej i w konsekwencji do atrofii hipokampa i zaburzeń funkcji poznawczych. Depresja występuje też bardzo często w chorobie Parkinsona (Parkinson's disease, PD) – u około 50% chorych. Wprawdzie nie znaleziono związku między nasileniem depresji a ciężkością PD, lecz wyniki niektórych badań wskazują, że wczesne pojawienie się depresji jest czynnikiem predykcyjnym szybszego postępu PD. Depresja może również zwiększać ryzyko wystąpienia otępienia w PD. Obecność wielu podobieństw w obrazie klinicznym obu chorób może utrudniać postępowanie diagnostyczne. Niektóre typowe dla PD objawy, jak hipomimia czy spowolnienie ruchowe, mogą maskować objawy depresji.

Podsumowując i uzupełniając komentowaną pracę, rekomendowane jest ocenianie wszystkich pacjentów ujawniających zaburzenia funkcji poznawczych pod kątem zaburzeń nastroju. Po ustaleniu rozpoznania depresji dobrze dobrane leczenie może poprawić zarówno samopoczucie, jak i funkcjonowanie pacjentów. Liczne badania różnych leków przeciwdepresyjnych nie ujawniły grupy o najlepszej skuteczności, dlatego w wyborze kierujemy się głównie profilem bezpieczeństwa. Stosunkowo najmniej objawów niepożądanych mają selektywne inhibitory wychwytnego serotoniny (SSRI). Nie pogarszają one funkcji poznawczych, a w przypadku niektórych z nich wskazywano na występujący obok działania przeciwdepresyjnego korzystny wpływ na koncentrację i pamięć.