

DIAGNÓZA ALZHEIMEROVY NEMOCI POMOCÍ ŠKÁLOVACÍCH METOD

MUDr. Petr Zvolský jr.

Psychiatrická klinika, VFN, I. LF a UK, Praha

Alzheimerova nemoc je progresivní neurodegenerativní onemocnění s dominujícími mnestickými a intelektovými poruchami a s výrazným úpadkem osobnosti. Již v lehčích stádiích Alzheimerovy nemoci mají pacienti atrofii struktur v mediálním temporálním laloku, ale nejvýraznější atrofie je nalézána v amygdale a hippocampu. V roce 1957 bylo poprvé publikováno, že po oboustranném narušení struktury hippocampu dochází k narušení explicitní paměti. Existují studie, které demonstrují, že opakované hodnocení kognitivních funkcí může poskytnout užitečné informace o reakci kognitivních funkcí pacientů s Alzheimerovou nemocí na farmakoterapii.

Tato práce nabízí shrnující pohled na rozdělení paměti spolu s jejími anatomickými korelátami spolu s apelem na užívání jednotných škál k hodnocení postižení paměti a dalších kognitivních funkcí u pacientů s kognitivním postižením. Jak vyplývá z teoretické části o neurofyzilogii paměti, paměť se dělí na mnoho skupin a my můžeme její jednotlivé složky vyšetřovat do různé míry různými testy. Ve studiích velmi často jejich autoři uvádějí nutnost dalšího srovnávání škál na větších vzorcích pacientů. I proto se autorovi jeví jako podstatné sjednotit používání škál a potvrdit jejich užívání jako standardní. Základem by mohl být Mini Mental State Examination (MMSE) doplněný testem kreslení hodin, dále Hachinského ischemický skóre a tyto testy by mohly být dále doplněny jedním z testů na diferencování od deprese, jedním z testů na diferencování mírné kognitivní poruchy a jedním z testů na posouzení soběstačnosti pacienta. Pokud by byli pacienti systematicky hodnoceni škálami, pak by to výrazně pomohlo objektivizovat dosavadní průběh, odpověď na léčbu i prognózu rychlosti progresu onemocnění na základě faktických údajů, které se při vynechání škálování vytrácejí z dokumentace o předávaném pacientovi, takže nový lékař začíná prakticky „od nuly“, ačkoli o nemoci se ví již několik let.

Klíčová slova: Alzheimerova nemoc, demence, explicitní a implicitní paměť, hippocampus, hodnotící škály.

THE DIAGNOSIS OF ALZHEIMER'S DISEASE USING SCALE-RATING METHODS

Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative disorder with dominant memory and intellect disturbances and a significant decline of personality. Already in the early phases of the disease, the patient undergoes atrophy of the structures of the medial temporal lobe, however the most significant atrophy is found in the amygdalae and the hippocampus. For the first time in 1957, results were published showing that a disturbance of explicit memory occurs after bilateral damage of the structure of the hippocampus. There are studies showing that the repeated evaluation of the cognitive functions may provide useful information on the pharmacotherapeutic response of the cognitive functions of patients with Alzheimer's disease.

This paper offers a comprehensive look at the division of memory and its anatomical correlates; furthermore we call for the use of unified scales in evaluating the impairment of memory and other cognitive functions of patients with cognitive impairment. As is implied in the paper's theoretical part on the neurophysiology of memory, memory is divided into several groups, and we can investigate its individual parts to various extents by using a variety of tests. Studies on that subject very often state the need for further comparison between scales and for working on a larger sample of patients. For that reason as well, the author believes it essential to unite the use of the various scales and to confirm their use in a standard. The Mini Mental State Examination could serve as a basis, supplemented by the clock drawing test, by the Hachinski ischaemic index, and those tests may be further supplemented by one of the tests for differentiation from depression, one of the tests for differentiation from slight cognitive impairment and one of the tests for the appraisal of the patient's self-sufficiency. The systematic scale-based evaluation of the patients would significantly help to provide objective factually-based information on previous therapy development and response, as well as on the prognosis of the speed of progression of the disease; when scale-rating is not used, on the contrary, these factual data are left out from the documentation on a referred patient, so that the new physician begins practically "from scratch", even though the disease may have already been detected years before.

Keywords: Alzheimer's disease, dementia, explicit and implicit memory, hippocampus, rating scales.

Úvod

Autor se věnuje v první části neurofyzilogii a neuropatologii paměti, ve druhé části pak škálám, které zejména paměť, ale i další kognitivní funkce, hodnotí, a z nichž některé sám používal ve své klinické praxi.

Neurofyzilogie paměti

Paměť dělíme na explicitní (deklarativní) a implicitní (procedurální). Explicitní paměť je ukládání nebo uvolňování informací, které jsou dostupné vědomé mysli a které mohou být kódovány symboly a exprimovány jazykem (na-

příklad schopnost zapamatovat si telefonní číslo, datum narození nebo důležitou událost). Implicitní paměť není dostupná vědomé mysli, zahrnuje dovednosti a schopnosti (například jízda na kole, ovládání hudebního nástroje, komplexní motorické činnosti).

Explicitní paměť se dále dělí na paměť krátkodobou (pracovní) a paměť dlouhodobou. Krátkodobá paměť se dělí na paměť slovní a paměť zrakově-prostorovou. Je odpovědná za okamžité vybavení malých množství slovních nebo zrakově-prostorových informací. Centrální exekutivní komponenta krátkodobé paměti je spojena s funkcí fron-

tálního laloku. Dlouhodobá paměť se dělí na paměť epizodickou (události) a sémantickou (fakta). Nervovým substrátem epizodické paměti je limbický systém, nervovým substrátem sémantické paměti je temporální neokortex. Epizodickou paměť dělíme na anterográdní verbální (schopnost naučit se novou informaci – vybavení jména a adresy, vybavení nedávné konverzace, vybavení události znamenající cestou), anterográdní neverbální (naučení cesty, paměť na tvář) a retrográdní (schopnost vybavit starou informaci – známé události, autobiografická paměť). Sémantickou paměť získáváme již časně v životě a dále se během života rozvíjí. Vytváří se bez vazby na čas a kontext, ve kterém byla získána (na rozdíl od epizodické paměti, která na čas vázaná je).

Implicitní paměť se dělí na podmiňování, priming (instruování předem, kdy například expozice testové situace zlepšuje následný výkon) a motorické dovednosti. Nervovým substrátem podmiňování je mozeček, primingu neokortex a motorických dovedností bazální ganglia.

Extenzivní studie pacientů s lézemi vzniklými jak přirozeně, tak i zásahem neurochirurgů, ukázaly, které struktury jsou důležité pro ukládání a vybavování epizodické paměti. Jsou to mediální temporální struktury (zvláště hippokampus, parahippokampální gyrus, entorhinální kortex), diencephalon a jádra bazálního předního mozku. Všechny jsou lokalizované bilaterálně. Společně tyto struktury vytvářejí limbický systém, někdy označovaný jako Papezův okruh. Jako centrální komponenta byl již tradičně vnímán hippokampus. Ten přijímá i vysílá signály do každé ze senzorických asociačních oblastí mozkové kůry (1).

Neuropatologie paměti

V roce 1957 Scoville a Milnerová zjistili, že po oboustranném porušení hippokampu dochází k omezení schopnosti deklarativního učení. Syntéza zvířecích studií, lidské neuropsychologie, neuropatologie a neurovizuálních metod vedla k identifikaci substrátů pro paměť, zvláště identifikaci hippokampu jako klíčové oblasti pro kódování deklarativní paměti (2). V roce 1971 Milnerová a v roce 1972 Gerner a kol. prokázali, že při postižení levého temporálního laloku dochází k poruše převážně verbální deklarativní paměti, zatímco při poruše pravého temporálního laloku k poruše neverbální deklarativní paměti.

O patologii Alzheimerovy choroby je známo, že postihuje mediotemporální struktury, včetně hippokampu, již v časných stádiích nemoci (3). Postmortem studie lokalizují nejvýraznější změny (atrofii) do oblasti mediálních temporálních struktur limbického systému (4). Atrofie hippokampu se objevuje časně ve vývoji Alzheimerovy nemoci. Je relativně vzácná u zdravých starých jedinců. Při použití magnetické rezonance (MR) byla pozorována bilaterální atrofie hippokampů u 50 % pacientů s Alzheimerovou nemocí. Vizualní a volumetrická analýza vedou ke statisticky signifikantním odlišnostem mezi pacienty s Alzheimerovou nemocí a nedementními subjekty, stejně jako mezi těmi s jinými typy demence a nedementními subjekty. Kombinace Mini Mental State Examination (MMSE) a vizuál-

ně hodnocené atrofie mediálních temporálních struktur za pomoci MR přinesla 95% senzitivitu diagnózy Alzheimerovy nemoci, 85% senzitivitu pro jiné typy demencí. Nedementní subjekty byly rozpoznány s 96% specificitou (5).

Hodnotící škály

MMSE (6) je současným standardem (7). MMSE je nejčastěji užívaná škála k hodnocení kognitivního postižení. Jejímí výhodami jsou krátkost, snadná administrace a vysoká spolehlivost. Poskytuje dobrou hrubou a rychlou orientaci při detekci demence a deliria. Není použitelná pro detekci fokálních kognitivních deficitů (jako jsou amnézie, afázie, zrakově-prostorové poruchy) a je málo senzitivní k poruchám frontálního laloku. Nejužitečnějšími subtesty MMSE jsou – vybavení 3 položek, test orientace a kreslení (8). Studie používající MMSE vedly k závěru, že stížnosti na horšící se paměť jsou relativně silným prediktorem počínající Alzheimerovy nemoci u starších lidí, u kterých ještě není zjevné kognitivní poškození (9). Krátké standardizované testy kognitivních funkcí (jako je MMSE) jsou doporučeny ke zhodnocení stupně kognitivního poškození a extenzivnější neuropsychologické testy až v následném kroku k poskytnutí detailnější informace. Pacienti s vyšším stupněm vzdělání mohou dosáhnout normálních výsledků v testech jako je MMSE, a to navzdory přítomnosti funkčního postižení. Naproti tomu někteří pacienti s nižším stupněm vzdělání mohou mít nižší skóre v MMSE, ačkoli se u nich o funkční pokles nejedná (10). Další studie prokázala, že opakované hodnocení pacientových kognitivních funkcí může být použito pro objektivní důkaz o signifikantním zlepšení (v tomto případě po podání takrinu) individuálních pacientových výkonů. Autoři demonstrovali, že opakované hodnocení kognitivních funkcí může poskytnout užitečné informace o reakci kognitivních funkcí pacientů s Alzheimerovou nemocí (jinak tělesně zdravých) na farmakoterapii. Demonstrovali to na MMSE, Word recall testu, Digit span a Verbal Fluency testu (11). MMSE hodnotí pozornost, jazyk (jeho plynulost, porozumění řeči, schopnost opakovat) a paměť. S výhodou se používá jeho kombinace s testem hodin (Clock test), který referuje o postižení topografických schopností (7).

Existuje celá řada škál, které byly do různé míry porovnávány s určitými nukleárními škálami (například MMSE). Autoři ověřili použití Direct Assessment of Functional Status (DAFS) jako validního nástroje pro zhodnocení závažnosti demence. Škála byla porovnávána s MMSE (12). Autoři, kteří porovnávali Relative's Assessment of Global Symptomatology (RAGS-E) s Alzheimer's Disease Assessment scale – Cognitive subscale (ADASc), konstatovali, že obě škály změřily kognitivní deficit podobně a tudíž že měření založená na informacích od pečovatelské se zdají být spolehlivou a validní metodou k určování kognitivních změn u pacientů s Alzheimerovou chorobou. Kognitivní subškála RAGS-E (která sestává z kognitivní a afektivní subškály) také korelovala se skóre v MMSE (13). Stroopův test se ukázal jako zvláště senzitivní dokonce i u minimálně dementních pacientů s Alzheimerovou nemocí. Kognitivní funkce

byly také hodnoceny pomocí Clinical Dementia Rating Scale (CDR), která postihovala pokles kognitivních funkcí v čase. Další studie porovnávala vzniklé rozdíly mezi popisováním symptomů pečovateli a pacienty. Použita byla Hamiltonova škála deprese. Rozdíly, které autoři zmiňují, mohou být důsledkem používání širokého spektra diagnostických instrumentů (14). Jako alternativa Activities of daily living (ADL) (15) se používá Instrumental activities of daily living (IADL), která obsahuje osm denních činností, při nichž se používají různé pomůcky (například telefon).

Mnoho testů paměťových, ale i exekutivních funkcí je odvozeno od Wechsler Memory Scale (WMS) a spadají již do specializovaného neuropsychologického vyšetření.

Úvaha založená na vlastní zkušenosti s hodnotícími škálami

Autor přehledné práce ve své ambulantní praxi použil následující testy – MMSE v kombinaci s Clock testem, Hachinského ischemický skór k diferenciaci diagnózy mezi Alzheimerovou nemocí a vaskulárními demencemi, dotazník k odlišení benigní stařecké zapomnětlivosti (MAC-Q), dotazník k odlišení deprese dle Yesevage, dotazník k posouzení soběstačnosti pacienta nebo-li ADL. Snažil se systematicky sledovat změny jednotlivých složek paměti za pomoci škál a stav se snažil ovlivňovat adekvátně léky. Přitom narazil na množství škál, které jsou k dispozici v odborné literatuře, avšak v praxi při přebírání pacientů buď pacienti oškálováni nebyli nebo pokud oškálováni byli, jednotliví lékaři použili různé testy, což komplikovalo jednotný styl hodnocení pacientů a způsob převedení výsledků převzatých škál na škály používané autorem.

Na základě autorových vyšetření v období 10/1999 – 10/2000 vznikl soubor 39 ambulantních pacientů tvořený 23 ženami a 16 muži. Z žen byly 3 mladší 57 let, ostatní byli starší 65 let. 7 pacientů mělo příbuzného s Alzheimerovou chorobou (6 patientek a 1 pacient). 18 pacientů bylo vysokoškolsky vzdělaných. Diagnosticky se jednalo o pacienty s diagnózou Mírná kognitivní porucha, F06.7 (byli 4, přišli sami, bez doprovodu), s diagnózou Časná forma Alzheimerovy demence, F00.0 (3 pacienti, všichni byli přivedeni svými dětmi nebo partnery), s diagnózou Pozdní forma Alzheimerovy demence, F00.1 (13 pacientů), s diagnózou Smíšená forma Alzheimerovy demence, F00.2 (4 pacienti, všichni byli přivedeni svými dětmi nebo partnery), s diagnózou Multiinfarktový typ vaskulární demence, F01.1 (7 pacientů), s diagnózou Metabolické demence (1 pacient), s demencí při Parkinsonově nemoci (1 pacient), s gliomem (1 pacient, nález inoperabilní, gliom velikosti dětské hlavy, při MMSE 29), s diagnózou Organická depresivní porucha, F06.3 (5 pacientů). 19 z těchto pacientů zůstalo v autorově péči, další buď nepřišli, nebo nebyli přivedeni, nebo byli odesláni do péče ambulancí neurologie nebo psychiatrie, eventuálně do psychiatrických léčeben (PL) nebo Ústavů sociální péče (ÚSP) nebo do domovů důchodců (DD), jeden pacient zemřel.

Základem diagnózy byl vstupní klinický pohovor trvající hodinu až hodinu a půl. Během něho byla odebrána ana-

mnéza a realizováno základní oškálování. Použité škály byly – MMSE, Clock test, Hachinského škála a dle potřeby doplňkové škály – ADL, MAC-Q a Yesevage. Epizodicky a nepravidelně autor používal k ADL navíc Blessedovu škálu, která je o mnoho podrobnější, ale také časově náročnější. Podle testování MMSE šlo pacienty rozdělit podle hloubky postižení do 3 skupin: MMSE 0–10 bodů (těžké postižení) 6 pacientů, MMSE 11–17 (středně těžké postižení) 8 pacientů, MMSE 18–24 (mírné postižení) 14 pacientů a MMSE vyšší 24 u 11 pacientů. V Clock testu dosáhlo 12 pacientů plného výkonu 10 bodů, 8 pacientů mělo 5–9 bodů, 15 pacientů mělo 0–4 body, u zbývajících 4 pacientů nešlo test provést.

Na základě získané anamnézy, získané představě o hloubce postižení a jeho charakteru (tedy diferenciaci diagnostické rozvaze), získané představě o dosavadních vyšetřeních a léčbě a pravděpodobné prognóze včetně nutnosti eventuální sociální nebo i institucionální péče, autor stanovil další postup. Tedy přistoupení k dalším diagnostickým metodám.

Těmi byly, v podmínkách práce na Psychiatrické klinice, I. LF a UK, VFN, zobrazovací metody CT, MR, Single Photon Emission Computerized Tomography (SPECT), využité díky spolupráci s as. MUDr. Romanem Jirákem, CSc. z Psychiatrické kliniky, I. LF a UK, VFN, s doc. MUDr. Jiřím Obenbergerem, CSc., z Neurologické kliniky, VFN, a s prim. MUDr. Karlem Kupkou, CSc., z Ústavu nukleární medicíny, I. LF a UK, VFN. Jednalo se vlastně o jedinou objektivní metodu v celé diagnostice Alzheimerovy choroby, a proto její nebo jejich použití autor považoval za nezbytné všude tam, kde byla splněna kritéria použití této metody/metod. K tomu autor nabídl pacientům ke zvážení možnost vyšetření na apolipoprotein E, kde zdůrazňoval pouhý podpůrný význam tohoto vyšetření, nikoliv jako rizikového markeru, ale ukazatele možné rychlosti progresu onemocnění a informoval vyšetřovaného (ale častěji pečovatele) o prozatím převážně výzkumném využívání testu. Doporučil rovněž doplnění kompletních laboratorních odběrů tak, jak uvedl v teoretické části.

Co se týká farmakoterapie přidržel se autor základní nabídky 3 možností: plně hrazená pojišťovnou (kombinace selegilin + piracetam + lecithin), s doplňkem (navíc Extrakt Ginkgo biloba (EGB 761)), a s velkým doplňkem (inhibitory acetylcholinesterázy (IACH)). Pečovatelé se přikláněli podle svých finančních možností, ale někdy dělali rozhodnutí z morálních pohnutek nikoli podle finanční situace. Vzhledem ke krátké době sledování pacientů měl autor pouze malou možnost posoudit efektivitu léčby, zejména posouzením změn ve škálách. Pozoroval pouze mírné zlepšení v MMSE tam, kde byly podány IACH a pečovatelé častěji referovali o emočním „probuzení“ svých blízkých rovněž po IACH.

Při kontrolách měl dostatečný čas na průběh kontroly (30 minut), aby bylo možné kvartálně porovnat případnou změnu v hloubce postižení za pomoci škál (s výhledem zejména do budoucnosti). Všeobecně kladl důraz na dostatek informací pro pečovatele i pacienty i dostatek prostoru

na jejich dotazy (dotazy se často dotýkaly hrozby dědičnosti onemocnění a možností prevence).

Jak vyplývá z výše uvedeného, soubor pacientů byl tvořen převážně těžšími pacienty, a i proto dosahovali pacienti málokdy zlepšení, někdy se jejich stav stabilizoval (zastavila se progres, i když je nutno brát do úvahy krátkou sledovací dobu), někdy se jejich stav zhoršil a léky bylo nutné snížit nebo vysadit.

Závěr

Tato práce nabízí shrnující pohled na rozdělení paměti spolu s jejími anatomickými korelátami spolu s apelem na užívání jednotných škál k hodnocení postižení paměti a dalších kognitivních funkcí u našich pacientů. Jak vyplývá z teoretické části o neurofyzilogii paměti, paměť se dělí na mnoho skupin a my můžeme její jednotlivé složky vyšetřovat do různé míry různými testy. Proběhly studie, které jednotlivé testovací škály porovnávaly, ale velmi často jejich autoři uvádějí nutnost dalšího srovnávání na větších vzorcích pacientů. I proto se autorovi jeví jako podstatné sjednotit používání škál a potvrdit jejich užívání jako standardní. Základem by mohl být MMSE doplněný testem kreslení hodin, dále Hachinského ischemický skóre a tyto testy by mohly být dále doplněny jedním z testů na diferencování od deprese, jedním z testů na diferencování mírné kognitivní poruchy a jedním z testů na posouzení soběstačnosti pacienta. Pokud by byli pacienti systematicky hodnoceni škálami, pak by to výrazně pomohlo objektivizovat

dosavadní průběh, odpověď na léčbu i prognózu rychlosti progresu onemocnění na základě faktických údajů, které se při vynechání škálování vytrácejí z dokumentace o předávaném pacientovi, takže nový lékař začíná prakticky „od nuly“, ačkoli o nemoci se ví již několik let. Ale slovní vyjádření lékaře ke stavu pacienta bývá málokdy tak podrobné, aby si člověk udělal hodnotnou představu o hloubce kognitivního postižení.

Diagnóza Alzheimerovy choroby je založena na klinickém vyšetření a pohovoru. Orientační hodnocení mentálních funkcí by mělo být prováděno praktickými lékaři jako součást preventivních prohlídek u všech pacientů vyššího věku, nejlépe standardizovaným způsobem. Bohužel se ukazuje, že nikde ve světě, ani u nás, se neprovádí v praxi praktických lékařů žádné vyšetření mentálních funkcí. Cílem by proto mělo být prosazení efektivní strategie vyhledávání osob s demencemi, především v primární péči. Znamená to mít k dispozici vhodné screeningové testy, zahrnout hodnocení mentálních funkcí do preventivních prohlídek alespoň dvakrát za rok, mít zaručenou úhradu vyšetření pojišťovnami. Protože tomu tak dosud není, v praxi není reálné, aby praktičtí lékaři své pacienty takto zkoumali. Proto z praktického hlediska je vhodné (možné) nabídnout část svého ambulantního času praktickým lékařům ze své spádové oblasti k vyšetřování těch pacientů, u kterých mají podezření na počínající kognitivní deficit nebo i tam, kde si tito pacienti na kognitivní deficit sami stěžují.

Literatura

1. Hodges JR ed. Memory. In: Hodges JR. Cognitive assessment for clinicians. New York: Oxford University Press 1994: 5–19.
2. Squire LR. Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys and humans. Psychol Rev 1992, 99, 2: 195–231.
3. Perry RJ, Hodges JR. Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. Brain 1999, 122, 3: 383–404.
4. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer's disease related changes. Acta Neuropathol 1991, 82: 239–259.
5. Wahlund LO, Julin P, Johansson SE, Scheltens P. Visual rating and volumetry of the medial temporal lobe on magnetic resonance imaging in dementia: a comparative study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000, 69: 630–635.
6. Folstein JF, Bassett SS, Anthony JC et al. „Mini Mental State”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinicians. J Psychiatr Res, 1975, 12, 189–198.
7. Gray KF. Neurocognitive screening of the geriatric patient: clinical essentials. AAGP annual meeting. Resource book. San Diego 1998.
8. Hodges JR ed. Mini-Mental State Examination. In: Hodges JR. Cognitive assessment for clinicians. New York: Oxford University Press 1994: 185–191.
9. Geerlings MI, Jonker C, Bouter LM, Ader HJ, Schmand B. Association between memory complaints and incident Alzheimer's disease in elderly people with normal baseline cognition. Am J Psychiatry 1999, 156: 531–537.
10. Small GW. Supplement. Differential diagnosis and early detection of dementia. Am J Geriatr Psychiatry 1998, 6: S26–33.
11. Sands LP, Phinney A, Katz IR. Monitoring Alzheimer's patients for acute changes in cognitive functioning. Am J Geriatr Psychiatry 2000, 8: 47–56.
12. Zanetti O, Frisoni G, Rossini L, Bianchetti A, Trabucchi M. Validity of direct assessment of functional status as a tool for measuring Alzheimer's disease severity. Age and Ageing 1998, 27: 615–622.
13. Ippen ChG, Olin JT, Schneider LS. Can caregivers independently rate cognitive and behavioral symptoms in Alzheimer's disease patients? Am J Geriatr Psychiatry 1999, 7: 321–330.
14. Chernerinski E, Petracca G, Sabe L, Kremer J, Starkstein SE. The specificity of depressive symptoms in patients with Alzheimer's disease. Am J Psychiatry 2001, 158: 68–72.
15. Tekin S, Fairbanks LA, O'Connor S, Rosenberg S, Cummings JL. Activities of daily living in Alzheimer's disease. Am J Geriatr Psychiatry 2001, 9: 81–86.