

KOGNITIVNÍ PORUCHY VE STÁŘÍ

MUDr. Jiří Konrád

Psychogeriatrický primariát, Psychiatrická léčebna, Havlíčkův Brod

Pod pojmem „kognitivní poruchy ve stáří“ (nepřesně, ale v praxi často „poruchy paměti“) nacházíme v literatuře nekonečné množství syndromů a jednotek. Klasifikace především lehčích kognitivních poruch, nesplňujících kritéria pro demenci a provázejících „normální“ stárnutí, je velmi nejednotná a panuje v ní zmatek. V historickém pohledu můžeme začít tzv. „benigní stařeckou zapomnětlivostí“ (V. J. Kral 1962), pokračovat přes tzv. „mírnou kognitivní poruchu“ (MCI) a skončit u mnoha forem demence.

V tomto článku chci nastínit současný pohled na kognitivní poruchy na pomezí mezi normální kognicí a demencí. A to jak na ty, které provázejí „normální“ kognitivní stárnutí, tak i na často užívaný pojem „mírná kognitivní porucha“ (MCI). Tento stav je již jakousi „predemencí“.

Chci se pokusit tyto stavy popsat a roztrždit na základě informací z literatury a ukázat smysl diagnostikování lehkých kognitivních poruch u stárnoucích osob. Tyto pojmy nemají zažité české ekvivalenty, proto používám většinou anglické termíny. Klíčová slova: kognitivní poruchy ve stáří, mírná kognitivní porucha – MCI, kognitivní porucha nedemence – CIND, demence.

COGNITIVE DISORDERS IN OLD AGE

The term “cognitive disorders in old age” (inaccurately, in practice often “disorders of memory”) is in the literature described by endless number of syndromes and units. Classification of mainly mild cognitive disorders, which do not fulfil criteria for a dementia and which accompany “normal” aging, is not homogenous and is chaotic. From the historical point of view, we can start with so called “benign senescent forgetfulness” (V. J. Kral 1962), then continue by so called “mild cognitive disorder” and end up with many forms of dementia. In this article, I would like to outline present view on cognitive disorders on the border between normal cognition and dementia – both on those which accompany “normal” cognitive aging and also those termed “mild cognitive disorder”. This condition is a kind of “predementia”. I would like to describe these conditions and classify them based on the information from literature and show an importance of diagnosis of mild cognitive disorders in elderly. These terms do not have rooted Czech equivalents and that why I largely use English terms.

Key words: cognitive disorders in old age, mild cognitive disorder, cognitive disorder non-dementia, dementia.

Úvod

Hovoříme-li o kognitivních funkcích a jejich poruchách, máme na mysli především paměť (amnzie). Kognitivních funkcí je ovšem řada – fatické funkce (afázie), praktické dovednosti (apraxie), poznávací funkce (agnosie), dále exekutivní funkce neboli abstraktní myšlení a rozhodování, plánování a organizace činnosti, orientace v čase a prostoru, chápání souvislostí a další.

U lehkých poruch v rámci „normálního“ stárnutí bývají postiženy pouze některé složky paměti, především vstřípivost a výbavnost, a ostatní kognitivní schopnosti bývají dobře zachovány. Denní aktivity, sociální oblast ani chování nejsou postiženy vůbec. Takové stavy označujeme například jako „benigní stařeckou

zapomnětlivost“ (4). Během doby se objevilo mnoho dalších pojmů a definic (schéma 1, tabulka 1).

Pro diagnózu demence pak svědčí vedle postižení paměti a aspoň jedné další kognitivní funkce i selhávání v denních aktivitách, např. v zaměstnání, narušení nezávislosti v soběstačnosti nebo selhávání v sociálních dovednostech. Mezi „normálním stárnutím“ a demencí existuje přechod, kam řadíme „mírnou kognitivní poruchu“ (MCI) a její ekvivalenty.

Ke schematickému znázornění klinické prezentace kognitivních funkcí u stárnoucí populace v její velké variabilitě může dobře posloužit model kognitivního stárnutí (úspěšného, „normálního“ a patologického) podle E. Topinkové (13):

Kognitivní porucha – a ještě to není demence

V r. 1962 publikoval náš krajan žijící v Kanadě V. A. Kral sdělení „Stařecká zapomnětlivost: benigní a maligní“ (4). Popsal populaci obyvatel pečovatelských ústavů s mírnou poruchou paměti, která se během času nezhoršovala, a zavedl termín „benigní stařecká zapomnětlivost“. Pozoroval ovšem i jedince s „maligním průběhem“ a postupnou deteriorací kognice.

Je známo, že stárnutí je obecně spojeno s poklesem kognitivního výkonu. Tyto změny mohou být všeobecné a nemusí nutně znamenat přítomnost neurologického onemocnění. Pravděpodobně mohou být považovány za průvodní jev fyziologie stárnutí podobně jako

Tabulka 1. Schematický pohled na klinické odlišení „normálního kognitivního poklesu“, mírné kognitivní poruchy a demence (4)

Oblast hodnocení	AADC, ARDC, Benign senescent forgetfulness etc.	MCI, CIND	demence u Alzheimerovy choroby
kognice	relativní kognitivní pokles v souvislosti s věkem – oproti mladším subjektům	mírné poruchy paměti a obvykle i jiných oblastí kognice ve vztahu k normálnímu stárnutí	poruchy paměti i obvykle a dalších oblastí kognice
zdroj informací	subjektivní – autoobservace	subjektivní i objektivní informace	pacient a pečovatel
denní aktivity	normální	mírný pokles ve velmi komplexních aktivitách	ztráta schopnosti zvládat komplexní (instrumentální) a eventuálně i základní denní aktivity
poruchy chování	nejsou	může se objevit mírná deprese; obvykle je popírání potíží	často se objevují apatie, agitovanost, poruchy spánku, psychotické poruchy a další

snížení kostní denzity, glomerulární filtrace nebo glukózové tolerance. Toto srovnání je názorné i tím, že jednotlivci se velmi liší v tom, kdy se funkční pokles těchto parametrů stane klinicky zjevným. Ve standardizovaných testech paměti nevykazují zdaleka všichni senioři se zvyšujícím se věkem pokles výkonu. Stanovení pevné hranice mezi ještě normálním poklesem kognitivních funkcí a demencí není možné. Vždyť mezi výkony mladých jedinců existuje také obrovská variabilita jak v celkovém výkonu, tak v subskórech jednotlivých testů (3).

Např. Larrabee a spolupracovníci (5) referovali ve velké studii o podílu jedinců v jednotlivých věkových kategoriích, kteří vykazovali pokles o jednu směrodatnou odchylku nebo větší ve srovnání s normou pro mladé jedince. Ve skupině ve věku 50–59 let to bylo 39 %, dále 50 % ve věku 60–69, 63 % ve věku 70–79 a 82 % u jedinců ve věku 80 let a starších. Důvodů pro takovou variabilitu je pravděpodobně mnoho. Individuální schopnost adaptovat se na nevyhnutelné změny biologického systému spojené se stárnutím je podmíněna jak genetickými faktory, tak vlivy prostředí.

Od uvedení termínu „benigní stařecká zapomnětlivost“ došlo k publikaci mnoha dalších pojmů popisujících intelektový pokles v rámci stárnutí. Koncept MCI je definován mnoha způsoby, je značně nejednotný. Visser (14) identifikoval 23 definic MCI v literatuře do r. 2000. Jedná se většinou o výzkumné koncepty, rezervované pro jedince s vyšším rizikem progresu do demence během poměrně krátké doby několika let, vhodné pro použití v krátkodobých klinických farmakologických studiích.

Z klinického hlediska vytváří MCI diagnostickou kategorii pro pacienty s úrovní kognitivních poruch mezi normálním stárnutím a demencí. U těchto pacientů již dochází k určitým objektivním změnám, které pozorují i osoby v okolí, a k mírnému snížení schopnosti zvládat velmi komplexní aktivity denního života.

Pojmy a definice označující mírnou kognitivní poruchu (MCI)

Definice MCI mohou být podle použité metodiky rozděleny do tří skupin:

Jedna část definic je založena pouze na klinickém hodnocení kognitivní poruchy. Skóre v CDR (Clinical Dementia Rating scale, Morris 1993) je 0,5 bodů (6) nebo v GDS (Global Deterioration scale, Reisberg et al. 1982 body 3) (9). Patří sem definice dalších autorů – minimální demence – Roth et al. 1986 (10), CIND – Cognitive impairment No Dementia – Ebly et al. 1995 (2) a další.

Druhá skupina definic je založena pouze na skórování v kognitivních testech. Patří sem třeba mild cognitive dysfunction, Bosma et al.

Tabulka 2. Příčiny MCI (14)

1. Zjevné příčiny MCI: mohou být snadno diagnostikovány klinickým vyšetřením a/nebo pomocnými vyšetřeními

ireverzibilní	reverzibilní
Parkinsonova n., Huntingtonova n., těžké mozkové trauma, infekce mozku, velký nádor mozku, krvácení do mozku, velké mozkové infarkty, rozsáhlé patol. změny bílé hmoty.	Těžká deprese, psychotické poruchy, dlouhodobá a těžká intoxikace alkoholem, návykovými látkami, těžký deficit vit. B12 a thiaminu, nekorigovaný diabetes mellitus, neléčené poruchy štítné žlázy.

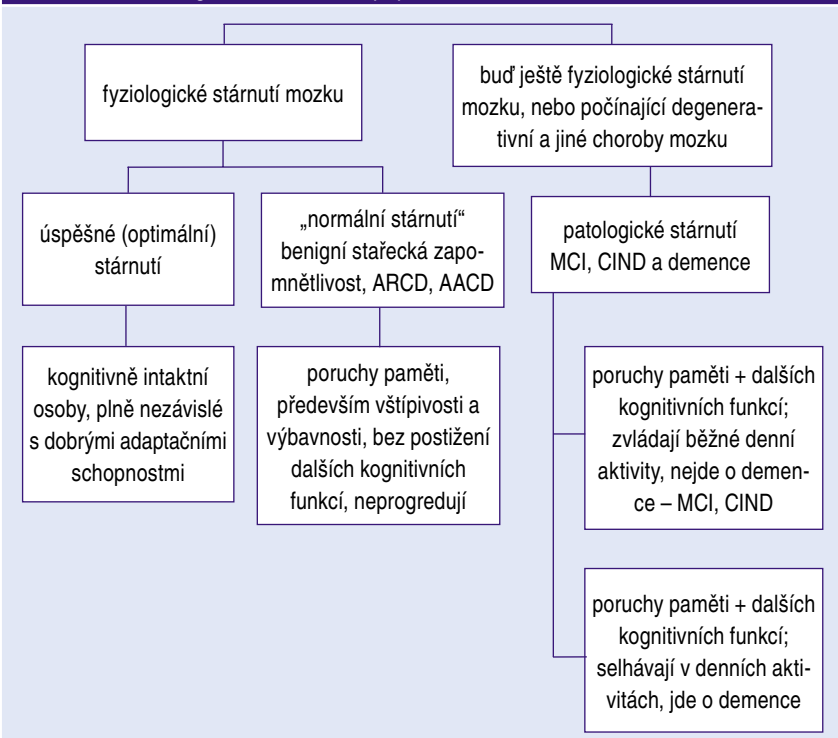
2. Poruchy se silnou vazbou k MCI: nemohou být snadno diagnostikovány klinickým vyšetřením a/nebo pomocnými vyšetřeními

ireverzibilní
Prodromální (latentní) stadia Alzheimerovy n., n. s Lewyho tělísky, frontotemporální demence, vaskulární demence, počínající Parkinsonova nebo Huntingtonova n. a další

3. Poruchy se slabou vazbou k MCI

ireverzibilní	reverzibilní
Mírné mozkové poranění, transitorní ischemická ataka, epilepsie, snížená mozková perfuze.	Lehčí deprese, bipolární porucha, úzkostné poruchy, kompenzovaný diabetes mellitus nebo poruchy štítné žlázy, mírný deficit thiaminu nebo dalších vitaminů, srdeční insuficience, chronická obstrukční plicní n., anémie, těžká ledvinná a jaterní onemocnění, poruchy sluchu, „normální stárnutí“, psychologické problémy v práci, vztazích, generační změny, tělesné nemoci, strach z demence.

Schéma 1: Model kognitivního stárnutí (13)



2000 (1) a definice jiného autora (Palmer et al. 2002) pod stejným názvem CIND – Cognitive impairment No Dementia (7).

Třetí skupina bere v úvahu jak klinické hodnocení kognitivní poruchy, tak výkon v kognitivních testech. Sem patří ARCD (age-related cognitive decline), AACD (aging-associated cognitive decline), MCI (mild cognitive impairment) (Arnaut et al. 2001, Jelic et al. 2000, Petersen et al. 2001, Zaudig 1992).

Dalšími užívanými pojmy jsou age-associated memory impairment (AAMI), late-life

forgetfulness (LLF), age-consistent memory impairment (ACMI).

Později se pro velmi lehké kognitivní změny ujal pojem AACD, ARCD, používající slovo „pokles“ (decline) (13). Postižení referují o subjektivně prožívaných poruchách paměti, které okolí nepozoruje, a jejich výkony v denních aktivitách ani chování nejsou klinicky postiženy.

Výraz „porucha“ (impairment nebo disorder) je užíván pro jednoznačně patologické stavy, kde jsou již mírně postiženy komplexnější denní aktivity, mohou se objevit mírné

poruchy chování, ale nejsou splněna kritéria demence. Nejčastěji se užívá koncept mírné kognitivní poruchy – „mild cognitive impairment (disorder)“ – MCI či MCD v 10. decenální verzi MKN (F06.7) nebo „cognitive impairment no dementia“ (CIND) (2, 7).

Příčiny MCI

Všechny somatické, neurologické nebo psychiatrické poruchy, které ovlivňují mozkové funkce, mohou způsobit vznik MCI. Z diagnostického hlediska mohou být rozděleny do tří skupin (14).

V první skupině jsou zjevné příčiny MCI. Znamená to, že dostatečně vysvětlují přítomnost poruchy a mohou být snadno diagnostikovány klinickým vyšetřením a/nebo pomocnými vyšetřeními (laboratorní testy, zobrazovací metody, genetické vyšetření apod.).

Ve druhé skupině jsou příčiny, které jsou dostatečné pro vysvětlení MCI, ale nemohou být v současnosti s dostatečnou jistotou diagnostikovány klinickým vyšetřením a/nebo pomocnými vyšetřeními.

Ve třetí skupině jsou příčiny, které obecně mohou způsobovat MCI, ale u konkrétních jednotlivců to nelze s jistotou ověřit.

V tabulce 2 jsou uvedeny příčiny MCI v jednotlivých skupinách a jsou odlišeny příčiny ireverzibilní a reverzibilní (aspoň potenciálně reverzibilní).

Prognóza osob s MCI

Bylo realizováno mnoho prospektivních studií se subjekty s MCI s cílem posoudit prognózu subjektů s MCI. Většinou byla doba sledování 5 let nebo kratší. Nepublikovaná data z metaanalýzy (15) těchto studií s průměrnou dobou sledování 3 roky ukázala za sledované období konverzi do demence ve 28 %, roční procento konverze bylo tedy 9,5 %. Asi u 90 % subjektů s rozvojem demence byla v dalším sledování diagnostikována Alzheimerova nemoc. Variabilita v roční konverzi do demence byla mezi jednotlivými studiemi velká, od 3 % do 33 %. Studie s delší dobou sledování ukazovaly pokračování konverze do demence až na 50–80 % po 8–10 letech. Roční procento konverze se ale ve sledovaném vzorku postupně snižovalo. Přes velkou variabilitu výsledků data ukazují, že u značné části subjektů s MCI nedojde ani po dlouhé době k rozvoji demence.

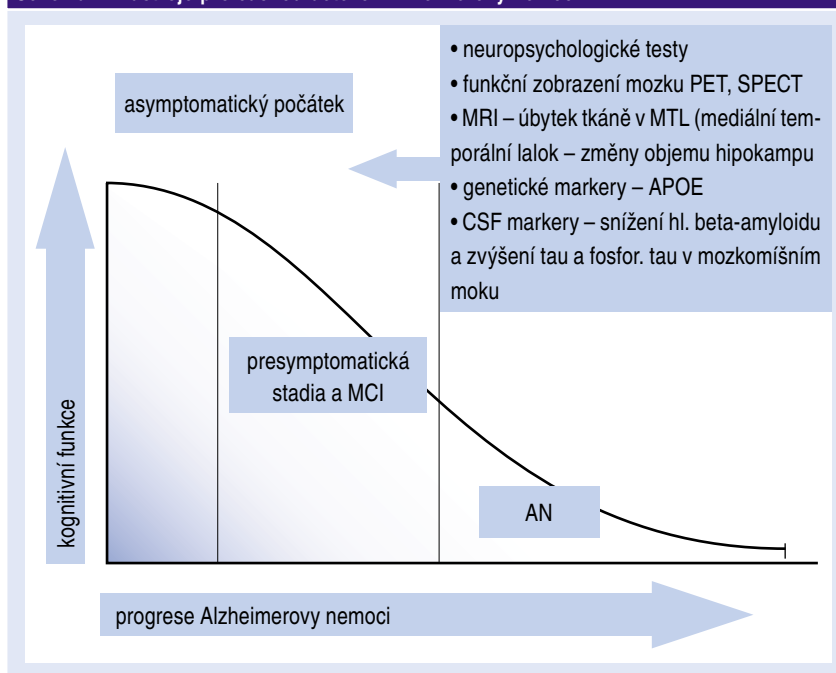
Je možné predikovat mezi subjekty s MCI osoby s počínající Alzheimerovou nemocí?

MCI je heterogenní diagnostická jednotka. Riziko přechodu do demence, především do Alzheimerovy nemoci, je vysoké. U značné části subjektů se ale ani po dlouhé době demence nerozvine. Proto by MCI měla být považována spíše za fenomenologický popis určitého stupně kognitivní poruchy než za specifickou klinickou jednotku.

Neexistuje žádný jednotlivý příznak pro identifikaci latentní Alzheimerovy nemoci. Přesto mohou být identifikovány osoby s MCI s vysokým a nízkým rizikem, a to s vyhodnocením většího počtu sledovaných proměnných. Dá se očekávat, že s nalézáním dalších příznaků pro Alzheimerovu nemoc se diagnostická přesnost zvýší.

Do výčtu sledovaných hodnot patří v současnosti výkony v neuropsychologických testech, hlavně paměťových testech – vstřípivost a výbavnost (Alzheimerova nemoc je nazývána také „amnestickou demencí“). Dále zobrazovací metody (MRI, CT, SPECT, PET), biochemické nálezy snížené hladiny beta-amyloidu a zvýšené hladiny fosforylovaného tau-proteinu a další biomarkery v likvoru a genetické biomarkery – apolipoprotein E, eta-4 alela. Kombinace těchto faktorů umožňuje vyhodnocení podle jejich senzitivity a specifity – např. škála PAS – Pre dementia AD scale (14).

Schéma 2. Nástroje pro časnou detekci Alzheimerovy nemoci



Závěr

Praktickým smyslem snahy identifikovat osoby s MCI a mezi nimi pak osoby s vysokým rizikem rozvoje Alzheimerovy nemoci je časná diagnostika této nemoci.

Byla sice provedena řada studií s léčbou MCI kognitivu, ale neprokázala jejich účinnost v oddálení rozvoje AN. V poslední době byly publikovány nové studie, které prokázaly oddálení progresu MCI do AN (8), zlepšení kognitivních poruch u MCI (11) nebo účinnost kognitivu v časných stádiích AN (12). Komplexní vyšetření osob s MCI je dnes pouze v možnostech specializovaných center.

Dnes již i některá klinická pracoviště v České republice mohou využít širokou škálu diagnostických nástrojů a odlišit mezi osobami s klinickým projevem MCI počínající pravděpodobnou Alzheimerovu nemoc již v prodromálních a časných stádiích (schéma 2). Možnost identifikovat osoby s vysokým rizikem konverze do AN a zahájit včas léčbu kognitivu je jistě lákavá. Snad by tak bylo možno oddálit progresi demence do pokročilejších stádií.

Literatura

1. Bosma H, van Botel MP, et al. Pesticide exposure and risk of mild cognitive dysfunction. *Lancet* 2000; 356: 912–913.
2. Eby E, Hogan D, et al. Cognitive impairment in the nondemented elderly. Results from the Canadian study of health and aging. *Arch Neurol* 1995; 52: 612–619.
3. Golomb J, Kluger A, Garrard P, Ferris S. *Clinician's Manual on Mild Cognitive Impairment*. Science Press. 2001.
4. Kral VA. Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can Med Assoc J* 1962; 86: 257–260.
5. Larrabee GJ, Crook TH: Estimated prevalence of age-associated memory impairment derived from standardized test of memory function. *Int.Psychogeriatr.* 1994; 6: 95–104.
6. Morris J. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology* 1993; 43: 2412–2414.
7. Palmer K, Wang HX, et al. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons: results from the Kungsholmen Project. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 436–442.
8. Petersen R, et al. Donepezil and Vitamin E as Treatment for Mild Cognitive Impairment. Abstrakt, 9th ADRD Conference, Philadelphia 2004.
9. Reisberg B, Ferrit SH, et al. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 1136–1139.
10. Roth M, Tym E, et al. A standardized instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to early detection of dementia. *Br J Psychiatry* 1986; 149: 698–709.
11. Saloway S, et al. Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment. A randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2004; 63: 651–657.
12. Seltzer B, et al. Efficacy of Donepezil in Early-Stage Alzheimer Disease A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Arch Neurol.* 2004; 61: 1852–1856.
13. Topinková E. Stárnutí a kognitivní funkce. In: Evžen Růžička, et al: *Diferenciální diagnostika a léčba demencí*, Galén 2003; 48–49.
14. Visser PJ, Verhey FRJ, et al. Diagnosis of preclinical Alzheimer's disease in a clinical setting. *Int Psychogeriatr* 2002; 13: 411–424.
15. Visser PJ, Verhey FRJ, et al. Predictors of dementia in subjects with mild cognitive impairment – a quantitative meta-analysis. (Abstract). *Neurobiol Aging* 23: 138.