

Strata osoby bliskiej a poziom funkcji poznawczych u osób z otępieniem typu Alzheimerera

The loss of a close person and the cognitive functions of persons with Alzheimer type dementia

Leszek Bidzan, Joanna Łapin, Krzysztof Sołtys, Jacek Turczyński

Z II Kliniki Chorób Psychiczych AM w Gdańsku
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Bilikiewicz

Summary

Aim: The aim of the present investigations was qualification of influence of loss of near and dear persons on cognitive functions in persons with Alzheimer's disease.

Method: The initial population consisted of all the people who in the period from 1/02 to 30/10/2000 were treated at one of the following psychiatric treatment institutions: psychiatric ward of the hospital, psychiatric regional outpatient clinic, psychiatric department. The qualifying criteria were: – patient's consent to the examinations; – possibility of obtaining an objective interview; – no psychic diseases in the interview; – recognition of dementia syndrome on the basis of DSM IV criteria. 59 persons have been qualified for the examinations. After qualifying the patient basic examination was being conducted and consisted of the following elements: – Mini Mental Scale Examination (MMSE); – Alzheimer's Disease Assessment Scale: AMDP scale – inventory 3 – anamnesis was applied to obtain history data.

Results: The investigations showed a possible relationship between stress factors and degree of cognitive function.

Słowa klucze: czynniki stresogenne, funkcje poznawcze, choroba Alzheimerera
Key words: stress factors, cognitive function, Alzheimer's disease

Otępienie typu Alzheimerera jest schorzeniem przewlekłym, w którym oprócz uwarunkowań genetycznych, prawdopodobnie uruchamiających sam proces degeneracyjny, istotną rolę odgrywa cały szereg czynników mających wpływ zarówno na wiek zachorowania, jak i przebieg choroby.

Wśród czynników ryzyka choroby Alzheimerera (ch. A.) zwraca się uwagę na możliwe znaczenie również uwarunkowań psychospołecznych [1–6], w tym szczególnie na skutki zdarzeń stresogennych w różnych okresach życia człowieka.

We wcześniejszych badaniach własnych zwrócono uwagę na znaczenie czynników niekorzystnych (stresogennych) występujących zarówno w późniejszych okresach

życia, jak i w dzieciństwie czy młodości [2] Okazuje się, że trudne warunki bytowe (w tym niedożywienie, konieczność podejmowania pracy zarobkowej) w dzieciństwie i młodości statystycznie częściej spotykano w biografii osób z otępieniem alzheimerowskim. Podobne wyniki przedstawili ostatnio Mortimer i wsp. [7]. We wcześniejszych badaniach zwrócono uwagę na wpływ czynników niekorzystnych występujących w okresie dzieciństwa na samo wystąpienie choroby, nie dowiedziono jednak związku tych czynników ze stopniem progresji choroby [1, 2].

W obecnie prowadzonych badaniach starano się określić wpływ niekorzystnych zdarzeń mających miejsce w życiu człowieka na poziom funkcji poznawczych notowany w roku do trzech lat od początku procesu otępiennego. Przy czym w przeciwieństwie do poprzednio prowadzonych badań pojęcie zdarzenia niekorzystnego zawężono do straty osób bliskich.

Metoda

Populacją wyjściową były wszystkie osoby leczone w okresie od 1.02 do 30.10. 2000 r. w jednej z następujących placówek leczenia psychiatrycznego: oddział psychiatryczny szpitala, poradnie zdrowia psychicznego, klinika chorób psychicznych. Kryteriami włączającymi do badań były:

- zgoda pacjenta na przeprowadzenie badania;
- możliwość uzyskania obiektywnego wywiadu od opiekuna znającego dobrze biografię pacjenta;
- stan somatyczny umożliwiający przeprowadzenie pełnego badania z zastosowaniem skal klinicznych, a w szczególności brak istotnych schorzeń wzroku, słuchu, narządu ruchu oraz układu krążenia i oddechowego w fazie dekomensacji;
- brak, zarówno w wywiadzie, jak i w trakcie kwalifikacji, takich schorzeń psychicznych, jak: schizofrenia, choroba schizoafektywna, zespół zależności alkoholowej i inne uzależnienia, padaczka;
- rozpoznanie otępienia typu Alzheimera na podstawie kryteriów DSM IV [8].

Po zakwalifikowaniu pacjenta przeprowadzano zasadnicze badanie, w którym oceniano nasilenia zaburzeń funkcji poznawczych wg skal:

- Mini Mental Scale Examination (MMSE) [9]
- Alzheimer Disease Assesment Scale – część kognitywna (ADAS – kog) [10]

Oceny wystąpienia w poszczególnych okresach życia zdarzeń niekorzystnych w postaci straty osoby bliskiej dokonano za pomocą skali AMDP (Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie) – Anamneza II – wydarzenia życiowe [11]. Uwzględniono śmierć rodziców, śmierć dziecka, śmierć osoby bliskiej oraz rozłąkę z rodzicami, trwającą ponad 6 miesięcy, do 14 roku życia. Pojęciem „osoby bliskiej” określano osobę, z którą łączył badanego długotrwały, pozytywny związek emocjonalny, przerwany jej śmiercią.

Ostatecznie włączono 59 osób o średnim nasileniu zaburzeń funkcji poznawczych wg ADAS – kog i MMSE, wynoszącym odpowiednio 29,41 i 16,22 punktów.

Wyniki

Tabela 1

Poziom funkcji poznawczych wg ADAS – kog i MMSE oraz wiek zachorowania na chorobę Alzheimera w grupie badanych, którzy doświadczyli straty osób bliskich w różnych okresach życia („osoby obciążone”) i tych, u których nie notowano takiego przeżycia („osoby bez obciążenia”)

Zmienna/ Okres życia w latach	Osoby obciążone X	Osoby bez obciążenia X	Osoby obciążone SD	Osoby bez obciążenia SD	Wyliczone T	Poziom istotność p
0-4	10	40*				
ADAS – kog	20,43	23,70	3,74	4,46	0,153	0,27
MMSE	10,40	10,27	4,01	5,03	0,000	0,04
Uchil	68,00	71,31	3,00	4,50	1,11	0,27
5-14	12	47				
ADAS – kog	30,33	28,10	10,71	12,10	0,30	0,70
MMSE	10,33	10,17	4,03	5,40	0,13	0,00
Uchil	68,77	71,54	4,23	7,00	1,23	0,21
15-24	13	40				
ADAS – kog	33,08	28,37	11,43	11,73	1,27	0,21
MMSE	10,23	10,21	4,00	5,50	0,01	0,00
Uchil	71,00	70,75	7,12	4,03	0,43	0,07
25-34	30	23				
ADAS – kog	29,01	28,02	13,73	8,03	0,41	0,00
MMSE	10,33	10,04	5,34	5,25	0,21	0,24
Uchil	70,01	71,44	7,57	4,11	0,46	0,05
35-44	40	10				
ADAS – kog	30,01	20,33	11,22	12,30	1,14	0,25
MMSE	10,25	10,15	4,70	4,23	0,07	0,05
Uchil	71,70	68,52	4,55	7,00	1,10	0,25
50-59	23	30				
ADAS – kog	28,40	29,00	12,21	11,02	0,47	0,03
MMSE	10,05	15,75	4,73	5,50	0,30	0,30
Uchil	71,03	70,30	7,07	7,01	0,12	0,01

* dla trzech osób nie uzyskano wiarygodnych informacji

W tabeli 1 przedstawiono średnie nasilenie zaburzeń funkcji poznawczych, oceniane za pomocą skal ADAS – kog i MMSE, w badanej populacji, podzielonej pod względem doświadczenia, lub nie, utraty osoby bliskiej. Uwzględniono poszczególne okresy życia. Strata osoby bliskiej w każdym okresie przed 60 rokiem życia wiązała się z większym nasileniem zaburzeń funkcji poznawczych wg skali ADAS – kog, nie uzyskano jednak potwierdzenia statystycznego dla powyższej tendencji (przy przyjęciu poziomu istotności $p > 0,05$).

Tabela 2

Porównanie poziomu funkcji poznawczych, określonego za pomocą ADAS – kog i MMSE, oraz wieku zachorowania na chorobę Alzheimera osób, które w ciągu życia doświadczyły utraty bliskich nie więcej niż dwukrotnie (grupa 2) i badanych którzy przeżyli to wielokrotnie (grupa 1)

Zmienna	Grupa 2 X	Grupa 1 X	Grupa 2 SD	Grupa 1 SD	Wartość T	Poziom istotność p
Wiek	72,10	70,73	3,35	0,74	0,57	0,57
ADAS – kog	21,25	30,08	3,15	12,13	2,17	0,03
MMSE	15,44	10,35	7,20	4,01	0,47	0,04

W tabeli 2 porównano osoby, które doświadczyły w życiu utraty bliskich nie więcej niż dwukrotnie, z osobami, które wielokrotnie przeżyły taką utratę. Jak wykazała analiza statystyczna (test dwóch średnich niezależnych) poziom zaburzeń funkcji poznawczych (wg ADAS – kog) był znacząco wyższy ($p = 0,03$) w grupie osób, które wielokrotnie doświadczyły strat bliskich.

Omówienie

W podjętych badaniach spośród wielu zdarzeń niekorzystnych wyszczególnionych w skali AMDP (śmierć ojca, śmierć matki, śmierć osoby bliskiej, rozłąka z rodzicami – ponad 6 miesięcy, pobyt poza domem – ponad 3 miesiące, okresy niedożywienia, konieczność podjęcia pracy zarobkowej w dzieciństwie lub młodości, śmierć dziecka, okresowe przerwy w nauce, przerwanie nauki szkolnej, okresowe przerwy w pracy zarobkowej, utrata pracy, degradacja zawodowa, pobyt w zakładzie karnym – w tym w obozie) uwzględniono śmierć rodziców, śmierć dziecka, śmierć osoby bliskiej oraz rozłąkę z rodzicami, trwającą ponad 6 miesięcy, do 14 roku życia. Przy wyborze kierowano się tym, że są to czynniki o wyraźnym działaniu stresogennym u zdecydowanej większości osób, niezależnie od wieku, ponadto są łatwiejsze do kwantyfikacji podczas zbierania wywiadu od opiekuna.

W analizie wpływu czynników niekorzystnych w poszczególnych okresach życia na poziom funkcji poznawczych ch.A. uwidacznia się tendencja do większego nasilenia zaburzeń u osób doświadczających strat. Związek powyższy nie został jednak potwierdzony statystycznie, co wiąże się zarówno ze stosunkowo niewielką liczebnością badanych, jak i z koniecznością zastosowania szczegółowych metod oceny funkcji poznawczych. Nie uwidoczniła takiej zależności skala MMSE, w przeciwieństwie do znacznie bardziej rozbudowanej skali ADAS – kog, pomimo wysokiej korelacji ($R_s = -0,65$, $p < 0,0001$) wyników obydwu skal. Brak dostatecznie dokładnych narzędzi badawczych tłumaczy prawdopodobnie również niewidoczność zależności pomiędzy głębokością otępienia a czynnikami niekorzystnymi analizowanymi w poprzednich badaniach, pomimo stwierdzenia częstszego ich występowania w biografii osób z ch.A. [1, 2].

Modelem, który pozwala zrozumieć patogenezę powstawania otępienia w wyniku

procesów zwyrodnieniowych mózgu, jest przyjęcie koncepcji istnienia pewnej rezerwy mózgowej, nazywanej rezerwą neuropoznawczą [12, 13]. Model ten zakłada, że objawy otępienia pojawiają się wówczas, kiedy wskutek czynników uszkodzających dojdzie do obniżenia wydolności mózgowej poniżej pewnej wartości krytycznej. Z punktu widzenia patogenetyki podstawowe znaczenie ma siła i czas oddziaływania czynników uszkodzających oraz wielkość rezerwy mózgowej. Nie jest jednoznacznie wyjaśnione, co decyduje o wielkości rezerwy, niektórzy badacze posługują się objętością mózgu jako jej miernikiem [13]. Wykazano związek pomiędzy objętością mózgu a poziomem inteligencji [14], chociaż prawdopodobnie lepszym miernikiem byłaby ocena efektywności działania sieci neuronalnej, niestety, brak jest obecnie możliwości diagnostycznych umożliwiających dokonanie takiej oceny. Wykształcanie się rezerwy neuropoznawczej następuje we wczesnych okresach życia, wówczas kiedy rozwija się o.u.n. W badaniach pochodzących z ostatnich lat, w tym w badaniach własnych, coraz częściej zwraca się uwagę na dzieciństwo i młodość jako na okres o szczególnym znaczeniu dla stanu funkcji poznawczych w późnych etapach życia [1, 2, 7]. Dobre warunki socjoekonomiczne, niska ekspozycja na stres, kontakt ze zróżnicowanym, wymagającym twórczego działania środowiskiem, w tym możliwość kształcenia się, wydają się sprzyjać wytworzeniu się większej rezerwy neuropoznawczej. Nie są do końca poznane mechanizmy powodujące różnicowanie lub zahamowanie rozwoju o.u.n. Pomocne mogą być badania neurofizjologiczne, w których wykazano – wprawdzie na modelu zwierzęcym – związek deprywacji i stymulacji sensorycznej z liczbą powstających nowych powiązań synaptycznych w mózgu [15]. Okresy niedożywienia, powodujące zachwianie się metabolizmu rozwijającej się tkanki mózgowej, spostrzega się znacznie częściej w biografii osób otępiały [1, 2, 7]. Narażanie dzieci i młodych ludzi na silny, a szczególnie długotrwały stres wynikający z przedłużonego działania glikokortykoidów, może – na co zwraca uwagę Heitzman [16] – prowadzić do utraty komórek w obębie płata skroniowego i, co więcej, indukować syntezę niezidentyfikowanych protein w hipokampie. Należy również zwrócić uwagę na to, że reakcja stresowa ma swój wymiar nie tylko endokrynologiczny, ale również immunologiczny. Niektóre czynniki reakcji immunologicznej zdają się mieć bezpośrednie działanie patogenetyczne w ch. A. Indukcja m.in. a 1-antychymotrypsyny i a 2-makroglobuliny wpływa na kumulację b-amyloidu. A z kolei cytokiny w pewnych okolicznościach uszkodzają sąsiadujące neurony [5, 17, 18]

Niektóre osoby są szczególnie predysponowane do zwiększonej podatności na czynniki stresogenne. Postuluje się, że nadmiernym reakcjom na czynniki stresogenne w dorosłym życiu może sprzyjać obecność zdarzeń niekorzystnych (szczególnie utrata rodziców) w dzieciństwie [4]. Przeprowadzone badania zdają się wskazywać, że strata osoby bliskiej we wczesnym dzieciństwie wiąże się z większym stopniem zaburzeń funkcji poznawczych w rok do trzech lat od początku ch. A. Zgodnie z teorią glikokortykoidową można zakładać, że u osób bardziej podatnych na czynniki stresogenne proces niszczenia komórek nerwowych w strukturach hipokampa może zachodzić szybciej, wcześniej tym samym dojdzie do wyczerpania rezerwy neuropoznawczej i ujawnienia się objawów otępienia. Już od dawna sugerowano związek pewnych cech osobowości z większą podatnością na wystąpienie ch. A. [6]. Niewykluczone,

Patienten für die Durchführung der Untersuchung; Möglichkeit des objektiven Interviews mit dem Betreuer, der die Biographie des Patienten sehr gut kennt; die Diagnose: Demenz vom Alzheimer - Typ nach den DSM IV - Kriterien. Zu Untersuchungen wurden 59 Personen qualifiziert. Nach der Qualifizierung des Patienten wurde die grundsätzliche Untersuchung durchgeführt, in dem man die Intensität der Störung der kognitiven Funktionen nach folgenden Skalen beurteilt: Mini Mental Scale Examination (MMSE), Alzheimer Disease Assessment Scale - kognitiver Teil. Die Beurteilung der ungünstigen Ereignisse in den einzelnen Lebensstadien wurde nach der ADMP - Skala durchgeführt (Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie) - Anamnese II - Lebensereignisse.

Ergebnisse: Die obigen Untersuchungen zeigen auf einen möglichen Zusammenhang der Reaktionen auf die ungünstigen Faktoren mit dem Intensitätsgrad der Störungen der kognitiven Funktionen bei den Personen mit der diagnostizierten Alzheimer - Krankheit.

La perte du prochain et le niveau des fonctions cognitives des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer

Résumé

Objectif: Les auteurs essaient déterminer l'influence des événements défavorables de la vie des patients sur le niveau des fonctions cognitives dans le délai 1-3 ans après le début de la maladie; événement défavorable est défini comme perte du prochain.

Méthode: Le groupe examiné est formé de toutes les personnes traitées dès 1.02.2000 jusqu'à 30.10.2000 dans les hôpitaux psychiatriques, cliniques, ambulatoires. Ces personnes sont qualifiées selon les critères suivants : consentement des malades à l'examen, possibilité d'obtenir un interview objectif, diagnostic de la démence selon DSM IV. On a qualifié 59 personnes. Après la qualification on a examiné l'intensité des troubles des fonctions cognitives en employant les échelles: Mini Mental Scale Examination (MMSE), Alzheimer Disease Assessment Scale – part cognitive, AMDP (Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie), Anamnèse II – événements de vie.

Résultats: Ces examens suggèrent la connexion possible des facteurs du stress vécu et le niveau d'intensité des troubles des fonctions cognitives des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer.

Piśmiennictwo

1. Bidzan L, Ussorowska D. *Czynniki ryzyka w otępieniach typu Alzheimer*. Psychiatr. Pol. 1995; 29: 297–306.
2. Bidzan L. *Ekspozycja na czynniki niekorzystne w okresie dzieciństwa a otępienie typu Alzheimer*. Ann. Acad. Med. Gedan. 1996; 26: 73–79.
3. Gurland BJ. *The borderlands of dementia: the influence of sociocultural characteristics on rates of dementia occurring in the senium*. W: Miller E, Cohen GD, red. Aging. New York: Raven Press; 1981, s. 61–84.
4. Heim Ch, Owens M. *Znaczenie negatywnych wydarzeń z dzieciństwa w patogenezie depresji*. WPA, Bull. Depr. 2001; 5: 3–7.
5. Heston LL, Mastri AR, Anderson VE, White J. *Dementia of the Alzheimer type: clinical genetics, natural history, and associated conditions*. Arch. Gen. Psychiatry 1981; 38: 1085–1090.
6. Kondo K, Yamashita I. *A case-control study of Alzheimer's disease in Japan: association with inactive psychosocial behaviors*. W: Hasegawa K, Homma A, red. *Psychiatric biomedical and social advances*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1990; s. 49–55.
7. Mortimer JA, Fortier I, Rajaram L, Gauvreau D. *Higher education and socioeconomic status in*

- childhood protect individuals at genetic risk of Alzheimer's disease from expressing symptoms in late life: The Saquenay-Lac-Saint-Jean Health and Aging Study.* Neurobiol. Aging 1998; 19: 4, 215.
8. American Psychiatric Association Committee on Nomenclature and Statistics: *Diagnosis and statistical manual of mental disorders*, ed. 4. Washington, DC, 1994.
 9. 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.
 10. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. *A new rating scale for Alzheimer's disease.* Am. J. Psychiatry 1984; 141: 1356–1364.
 11. *AMDP. Skala do oceny zaburzeń psychicznych.* Wersja polska. Opracowanie: M. Rzewuska przy współudziale L. Welbela i K. Nurowskiej. Leki Psychotropowe. IPiN, Warszawa, styczeń 1991.
 12. Alexander GE, Furey ML, Grady CL, Pietrini P, Brady DR, Mentis MJ, Schapiro MB. *Association of premorbid intellectual function with cerebral metabolism in Alzheimer's disease: implications for the cognitive reserve hypothesis.* Am. J. Psychiatry 1997; 154: 165–172.
 13. Mori E, Hirono N, Yamashita H, Imamura T, Ikejiri Y, Ikeda M, Kitagaki H, Shimomura T, Yoneda Y. *Premorbid brain size as a determinant of reserve capacity against intellectual decline in Alzheimer's disease.* Am. J. Psychiatry 1997; 154: 18–24.
 14. Creasey H, Schwartz M, Frederickson H, Haxby JV, Rapoport SI. *Quantitative computed tomography in dementia of the Alzheimer type.* Neurol. 1986; 36: 1563–1568.
 15. Żernicki B. *Mózg.* Wrocław: Ossolineum; 1983.
 16. Heitzman J. *Zespół pourazowego stresu – kryteria diagnostyczne, zastosowanie kliniczne i orzecznicze.* Psychiatr. Pol. 1995; 29: 751–766.
 17. Leszek J. *Oral cytokinine administration – therapeutic approaches to Alzheimer's disease.* Neurobiol. Aging 1998; 19: 180.
 18. Leszek J, Gąsiorowski K. *Choroba Alzheimer'a – aspekty immunologiczne, możliwości leczenia immuno-modulacyjnego.* Post. Psychiatr. Neurol. 1993; 2: 145–148.

Otrzymano: 5.11.2001

Zrecenzowano: 8.05.2002

Przyjęto do druku: 29.05.2002

Adres: II Klinika Chorób Psychiczych AM
80-282 Gdańsk, ul. Srebrniki 1
Tel./fax: 58 344 60 85