

## Zaburzenia snu w okresie przedklinicznym choroby Alzheimera Sleep disorders in the preclinical period of the Alzheimer's disease

Leszek Bidzan, Jakub Grabowski, Beata Dutczak, Mariola Bidzan<sup>1</sup>

Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
Kierownik: dr hab. n. med. L Bidzan, prof. GUM  
<sup>1</sup> Instytut Psychologii Uniwersytetu Gdańskiego  
Kierownik: dr hab. H. Brycz, prof. UG

### Summary

**Aim.** The aim of the study was to assess the prevalence of sleep disorders in the preclinical period of the Alzheimer's disease (AD).

**Method.** The initial population consisted of care centers residents, who had had the presence of dementia excluded. The enrolled patients (n = 2910) underwent the assessment of cognitive functions by means of the ADAS-cog scale, as well as of the severity of sleep disorders on the basis of the NPI-NH scale and the AMDP scale. The diagnosis of dementia was verified at the end of the observation period, after seven years, and annually during the follow-up tests. Dementia in the Alzheimer's disease was diagnosed based on the NINCDS-ADRDA criteria.

**Results.** After seven years of observation, 150 patients were qualified to the final analysis. 25 of them were diagnosed to suffer from the AD, while 111 people (forming the control group) did not meet the criteria of dementia. The control group was compared with the AD group in terms of incidence and severity of sleep disorders assessed based on the elements of the NPI-NH scale and the AMDP scale. Disturbances in the assessed categories were more pronounced in the AD group, reaching statistical significance in the qualitative assessment and with regard to the depth of the ascertained disorders.

**Conclusion.** The patients in the preclinical period of dementia experienced sleep disturbances more frequently and with greater intensity, which in combination with other factors may have some prognostic value.

**Słowa kluczowe:** zaburzenia snu, faza przedkliniczna, choroba Alzheimera

**Key words:** sleep disorders, preclinical period, Alzheimer's disease

### Wstęp

Zmiany neurozwyrodnieniowe leżące u podstaw procesów otępiennych wyprzedzają pojawienie się klinicznych objawów, wskazujących na zaburzenia funkcji poznawczych, niekiedy o wiele lat [1, 2]. Obecność tych zmian może być przyczyną

zaburzeń neuropsychologicznych o różnym stopniu nasilenia. Stosunkowo dobrze udokumentowano wczesne pojawienie się zaburzeń niektórych rodzajów pamięci [3, 4]. Istnieją dane wskazujące, że również wiele objawów psychopatologicznych pozapoznawczych może, podobnie jak zaburzenia poznawcze, wyprzedzać kliniczną manifestację otępienia [5, 6, 7]. Nasilenie tych objawów wykazuje związek z narastaniem zmian zwyrodnieniowych [8, 9].

Zaburzenia snu są objawem często spotykanym w przebiegu procesów otępiennych, niezależnie od ich etiologii. Przyczyniają się one do dodatkowych zaburzeń behawioralnych, jak dalszy spadek aktywności, drażliwość, pobudzenie [10]. Dostrzega się związek pomiędzy narastaniem zaburzeń funkcji poznawczych a bezsennością. Zmniejszenie ilości snu pogarsza funkcjonowanie poznawcze [11].

Zaburzenia snu w okresie starości są zjawiskiem częstym, jednak zmiany snu w procesach otępiennych, szczególnie wywołanych chorobą Alzheimera (ch. A.), wyraźnie odróżniają osoby starsze z otępieniem od innych w podeszłym wieku, ale bez zmian otępiennych [12]. Ponadto wydaje się, że dochodzi do bimodalnej regulacji snu, z nasileniem aktywności stymulującej sen oprócz nocy również w godzinach popołudniowych.

Okresy przedkliniczne procesów otępiennych zdają się sprzyjać występowaniu licznych objawów neuropsychiatrycznych [13]. Ważnym zagadnieniem wydaje się wobec powyższego rozstrzygnięcie, czy zaburzenia snu również poprzedzają kliniczny rozwój otępienia, podobnie jak w przypadku niektórych innych objawów psychopatologicznych.

### **Cel badań**

Celem badań była ocena występowania zaburzeń snu w okresie przedklinicznym otępienia w chorobie Alzheimera.

### **Metoda**

Populacją wyjściową byli podopieczni ( $n = 345$ ) ośrodków opiekuńczych. Badanych kwalifikowano na podstawie następujących kryteriów: zgoda na udział w badaniu, wiek powyżej 55 lat, uzyskanie pierwszego (bez zaburzeń funkcji poznawczych) lub drugiego (nieznaczne zaburzenia funkcji poznawczych) stopnia wg skali Global Deterioration Scale (GDS) Reisberga i wsp. [14], uzyskanie w badaniu za pomocą Mini Mental State Examination (MMSE) [15] 24 i więcej punktów.

Do kryteriów wyłączających zaliczono: rozpoznanie zespołu otępiennego wg DSM niezależnie od etiologii; uzyskanie w skali GDS (Global Deterioration Scale) trzeciego i wyższego poziomu; obecność w chwili badania lub w wywiadzie jednej z następujących chorób: choroby afektywnej, schizofrenii, alkoholizmu, uzależnienia od leków lub środków odurzających, padaczki, choroby Parkinsona, upośledzenia umysłowego, zaburzeń świadomości; obecność w chwili badania zaburzeń świadomości, schorzeń narządu ruchu, wzroku lub słuchu istotnie utrudniających wykonywanie poleceń i procedur zawartych w stosowanych skalach klinicznych; inne poważne schorzenia

somatyczne, zwłaszcza w fazie dekompensacji; przyjmowanie leków psychotropowych przez co najmniej 7 dni w ciągu 30 dni poprzedzających badanie lub ich każdorazowe przyjęcie w ciągu 14 dni poprzedzających badanie.

Do badania zakwalifikowano 291 osób (kobiet: 224, mężczyzn: 67; średnia wieku: 75,54).

Ocenę funkcji poznawczych u włączonych do badań pacjentów wykonano na podstawie Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) [16]. W badaniach posługiwano się 11-elementową podskalą oceniającą funkcje poznawcze (ADAS-kog) (jakość mowy, rozumienie języka mówionego, zapamiętywanie instrukcji testu, trudności ze znalezieniem właściwych słów w wypowiedziach spontanicznych, rozumienie poleceń, nazywanie przedmiotów i palców ręki, odwzorowywanie figur, czynności ideomotoryczne, orientacja, zapamiętywanie słów, rozpoznawanie słów). Wynik części kognitywnej mieści się w zakresie 0–70 pkt. – 0 oznacza brak jakichkolwiek trudności, a 70 głębokie otępienie.

Ocenę występowania objawów psychiatrycznych dokonano na podstawie Inwentarza Neuropsychiatrycznego – wersji dla domów opieki (Neuropsychiatric Inventory – Nursing Home Version) (NPI) opracowanej przez Cummingsa i wsp. [17]. Inwentarz Neuropsychiatryczny w stosowanej w badaniu wersji zawiera ocenę 12 kategorii (urojenia; halucynacje; pobudzenie/agresja; depresja/dysforia; niepokój, podniesienie nastroju/euforia; apatia/obojętność; rozhamowanie; drażliwość/chwiejność emocjonalna; nienormalne zachowanie motoryczne; zaburzenia snu i zachowań nocnych; zaburzenia apetytu i jedzenia). Dla każdego stwierdzonego zaburzenia dokonuje się oceny jego częstotliwości w czterostopniowej skali (1 – sporadycznie, 4 – bardzo często) i głębokości (nasilenia) w skali trzystopniowej (1 – łagodne, 3 – głębokie). Niektóre wersje skali zawierają jeszcze ocenę wpływu stwierdzanych zaburzeń na otoczenie (dokuczliwość), której nie analizowano w badaniach. W prezentowanych badaniach analizowano jeden z elementów skali NPI-NH: zaburzenia snu i zachowań nocnych. Przy ich ocenie bierze się pod uwagę: trudności z zasypianiem, wstawanie w nocy, chodzenie w tę i z powrotem lub angażowanie się w nieadekwatne do nocnej pory czynności, budzenie się w nocy, ubieranie się z zamiarem opuszczenia mieszkania, zbyt wczesne budzenie się rano, inne nietypowe zachowania. Dodatkowo pytano o senność w ciągu dnia, w tym występowanie drzemek.

Przy ocenie rodzaju występujących zaburzeń snu posługiwano się elementami skali AMDP (Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie) dotyczącymi zaburzeń zasypiania, snu przerywanego i zbyt wczesnego budzenia się [18]. Oceny dokonano według pięciostopniowej skali (0 – brak, 4 – maksymalne nasilenie).

Corocznie (w okresie maj–sierpień) badano osoby włączone do programu za pomocą MMSE. Osoby, które uzyskały w MMSE mniej niż 24 punkty, oceniane były przez psychiatrę, który rozpoznawał bądź wykluczał otępienie. Rozpoznanie otępienia stawiano zgodnie z kryteriami DSM [19]. W przypadku stwierdzenia otępienia przeprowadzono dalsze badania, w tym laboratoryjne, zmierzające do ustalenia etiologii otępiennego procesu. Chorobę Alzheimera rozpoznawano na podstawie kryteriów NINCDS-ADRDA [20]. Dodatkowo w trakcie postępowania diagnostycznego

wykonywano badanie za pomocą Skali Niedokrwiennej Hachinskiego i wsp. [21]. Uzyskany wynik, równy lub wyższy od 4 punktów, był podstawą do wykluczenia z dalszej analizy. Z badań dodatkowych za niezbędne w procesie diagnostycznym uznano wykonanie tomografii komputerowej lub jądrowego rezonansu magnetycznego, oznaczenie podstawowych parametrów biochemicznych (poziom we krwi kreatyniny, glukozy, aminotransferaz, elektrolitów), badanie morfologii krwi (z rozmazem), odczyn USR i badanie ogólne moczu. Ponadto, w razie obecności objawów klinicznych lub odchyień w badaniach laboratoryjnych mogących sugerować niedobór witaminy B 12 lub dysfunkcje gruczołu tarczowego, wykonywano dodatkowo oznaczenie poziomu witaminy B12 lub tyroksyny i trójiodotyroniny.

Obserwację prowadzono przez siedem kolejnych lat. W siódmym roku obserwacji wszystkie osoby nadal uczestniczące w badaniu, niezależnie od wyniku uzyskanego w MMSE, zostały ponownie ocenione psychiatrycznie. Badanie za pomocą NPI-NH, AMDP i GDS wykonywane było każdorazowo przez specjalistę psychiatrę, natomiast pracownicy socjalni i personel pielęgniarstwa zatrudniony w ośrodkach opiekuńczych, gdzie przebywały osoby badane, dokonywali oceny stanu podopiecznych na podstawie MMSE oraz byli źródłem informacji niezbędnych do zastosowania skal NPI-NH. Badanie za pomocą skali ADAS-kog wykonywał psycholog kliniczny.

Do weryfikacji statystycznej otrzymanych wyników zastosowano test dla dwóch średnich niezależnych. Dla wszystkich testów statystycznych przyjęty poziom istotności ( $p$ ) wynosił 0,05. Wyniki testów, dla których poziom istotności był równy lub mniejszy od 0,05 ( $p < 0,05$  lub  $p = 0,05$ ), uznano za istotne, a pozostałe ( $p > 0,05$ ) za nieistotne. Przyjęto przedział dwustronny. Ponadto w celu zweryfikowania założenia o rozkładzie normalnym badanej cechy w zbiorowości generalnej (przy wykonywaniu testów dla dwóch średnich) posługiwano się testem zgodności  $\chi^2$ , a założenia o równości wariancji – testem dla dwóch wariancji.

## Wyniki

Z łącznej liczby 291 osób biorących udział w badaniu, po siedmioletniej obserwacji do ostatecznej analizy zakwalifikowano 150 osób (115 kobiet i 35 mężczyzn), średnia wieku: 73,30,  $sd = 8,97$ ; ADAS-kog: 6,22,  $sd = 3,03$ ; NPI-NH: 20,41,  $sd = 12,73$ . Osoby włączone do końcowej analizy spełniały następujące warunki:

- grupa kontrolna – wykluczenie rozpoznania otępienia w badaniu w siódmym roku obserwacji,  $n = 111$  (kobiet: 88, mężczyzn: 23), średnia wieku: 72,69,  $sd = 8,92$ ; wynik w skali ADAS-kog: 5,25,  $sd = 2,73$ ; wynik w skali NPI-NH: 18,08,  $sd = 12,43$
- grupa z ch.A. – rozpoznanie choroby Alzheimera na każdym etapie badania,  $n = 25$  (kobiet: 18, mężczyzn: 7), średnia wieku: 76,12,  $sd = 8,50$ ; wynik w skali ADAS-kog: 9,16,  $sd = 2,10$ ; wynik w skali NPI-NH: 26,84,  $sd = 11,80$ ; wszystkie powyższe wartości średnie odnoszą się do badania wyjściowego.

W tabeli 1 przedstawiono analizowane zmienne w grupie kontrolnej i u osób z rozpoznaną w trakcie obserwacji ch. A. Wiek nie był czynnikiem dyskryminującym ( $p = 0,08$ ), natomiast grupa kontrolna różniła się od grupy z ch. A. wyjściowym poziomem zaburzeń poznawczych (skala ADAS-kog) oraz nasileniem objawów psychiatrycznych wg skali NPI-NH.

Tabela 1. Średnie wartości wieku, skali ADAS-kog, oraz skali NPI-NH uzyskane w badaniu baseline w grupie kontrolnej i grupie z chorobą Alzheimera (test dla dwóch średnich niezależnych)

	Grupa kontrolna średnia n = 111	Grupa z ch. A. średnia n = 25	t	p value
Wiek	72,69	76,12	-1,75	0,082482
ADAS-kog – 0	5,25	9,16	-6,73	0,000000
ADAS-kog – 7	6,93	33,36	-23,53	0,000000
ADAS-kog 7 – ADAS-kog – 0	1,14	24,20	-21,96	0,000000
NPI-NH suma	18,08	26,84	-3,21	0,0017

t – wartość testu dla dwóch średnich niezależnych

W tabeli 2 porównano grupę kontrolną z grupą z ch. A. pod względem występowania i nasilenia zaburzeń snu ocenionych na podstawie skal NPI-NH oraz AMDP. Zaburzenia w ocenianych kategoriach były bardziej nasilone w grupie z ch. A., osiągając znamienność statystyczną w ocenie jakościowej oraz w odniesieniu do głębokości stwierdzanych zaburzeń.

Tabela 2. Zaburzenia snu ocenione wg skal NPI-NH i AMDP u osób, u których w trakcie obserwacji wystąpiło otępienie w chorobie Alzheimera (ch. A.) i w grupie kontrolnej

	Grupa kontrolna (n = 111)	Grupa z ch. A. (n = 25)	t	p value
Zaburzenia snu i zachowań nocnych (wg skali NPI-NH):				
Częstotliwość:	0,76	1,16	-1,81	0,07
Głębokość:	0,89	1,40	-1,20	0,05
Iloczyn: częstotliwość x głębokość	1,70	2,76	-1,71	0,09
Zaburzenia zasypiania (skala AMDP)	0,57	0,96	-3,02	0,003
Sen przerywany (skala AMDP)	0,40	0,92	-3,86	0,00
Przedwczesne budzenie się (skala AMDP)	0,19	0,12	0,77	0,44

t – wartość testu dla dwóch średnich niezależnych

Tabela 3 – na następnej stronie, zawiera zestawienie liczebności badanych w zależności od wystąpienia – lub nie – zaburzeń snu. Za kryterium posłużył wynik kategorii zaburzenia snu i zachowań nocnych wg skali NPI-NH. Szczególnie wyraźnie nasilone zaburzenia odróżniały osoby z ch. A. od pozostałych.

Tabela 3. Częstość występowania ch. A. w zależności od nasilenia zaburzeń snu wg skali NPI-NH (iloczyn częstości występowania i głębokości zaburzeń)

Stopień nasilenia zaburzeń snu wg skali NPI-NH	0 n = 75	1-4 n = 44	5-9 n = 16 *
Grupa badana			Chi <sup>2</sup> = 5,31, p < 0,0212
Grupa kontrolna	65	35	10
Grupa z ch. A.	10	9	6

\* różnice istotne statystycznie

### Omówienie

Otepienie w ch. A. poprzedzone jest zapewne wieloletnim okresem przedklinicznym [1, 2, 22, 23, 24]. Można oczekiwać, że im bliższy jest okres ujawnienia się klinicznych objawów otępienia, tym bogatsza i bardziej nasilona będzie symptomatologia psychopatologiczna – tym bardziej, że w okresach bezpośrednio poprzedzających rozwój klinicznych postaci otępień może dochodzić do gwałtownego przyspieszenia procesu zwyrodnieniowego [25]. Jest bardzo prawdopodobne, że akceleracja zmian zwyrodnieniowych staje się jedną z głównych przyczyn pojawienia się objawów neuropsychiatrycznych. Udowodniono, że mniej więcej 3 – 4 lata przed rozpoznaniem otępienia dochodzi do wyraźnego przyspieszenia narastania zaburzeń poznawczych [26]. Zależność między postępującą destrukcją mózgu a objawami psychopatologicznymi nie jest zapewne prosta, nie można bowiem umniejszać znaczenia czynników środowiskowych, lokalizacji zmian mózgowych, schorzeń towarzyszących i szeregu innych czynników, których znaczenie może być szczególnie istotne we wczesnych okresach rozwoju otępienia. Najczęściej są to na tyle złożone zjawiska, że nie ma możliwości ich kwantyfikacji w badaniach.

Zaburzenia snu, podobnie jak inne objawy psychopatologiczne, są częste w przebiegu ch. A. Przyczyny tych zaburzeń są złożone. Jednym z czynników jest postępująca wraz z narastaniem zwyrodnienia dysregulacja rytmów okołodobowych, dotycząca nie tylko wydzielania melatoniny, ale również wielu innych funkcji cyklicznych. Zmiany zwyrodnieniowe dotyczą jądra nadskrzyżowaniowego i jego połączeń nerwowych, głównie noradrenergicznych. W obrazie histopatologicznym dominują splątki neurofibrylarne; płytki amyloidowe spostrzegane są rzadziej [27]. Zmiany zwyrodnieniowe w ośrodkach regulujących czynności cykliczne i drogach do nich prowadzących obecne są już w okresach znacznie poprzedzających kliniczną manifestację otępienia [28]. Interesująca wydaje się koincydencja niektórych czynników ryzyka ch. A., zwłaszcza APOE 4/4, i znacząca redukcja poziomu melatoniny [29]. Zmiany wpływające na regulację wydzielania melatoniny nie sprowadzają się jedynie do ośrodków bezpośrednio kontrolujących jej wydzielanie, ale też dotyczą na przykład obrotu serotoniny, prekursora melatoniny oraz zmian w siatkówce i wiodących od niej drogach nerwowych [29, 30, 31].

Jednym z pierwszych obszarów mózgowia zajętych procesem zwyrodnieniowym w ch. A. jest hipokamp [32, 33]. Postuluje się, że zaburzenia snu mogą upośledzać konsolidację engramów pamięciowych, następującą pomiędzy hipokampem a korą mózgową. W procesie tym ważne znaczenie przypisuje się zjawiskom manifestującym

się w zapisie snu jako tzw. wrzeciona snu. Istotna redukcja wrzecion snu ma miejsce w ch. A.; ponadto notowano związek pomiędzy gęstością wrzecion snu w zapisie eeg a funkcjami pamięci [34, 35, 36]. Tłumaczyć to może pojawienie się zaburzeń snu jeszcze w okresach przedklinicznych, wówczas, kiedy pojawiają się zmiany w strukturach hipokampa.

W przeprowadzonej analizie nie uwzględniono wielu istotnych z punktu widzenia zaburzeń snu czynników, takich chociażby jak współistniejące schorzenia, przejawiany stopień aktywności dziennej, obecność i łączny czas trwania drzemek w porze dziennej. Wprawdzie spadek poziomu melatoniny koreluje z nasileniem zmian otępiennych [37], to jednak przyczyn zaburzeń snu w chorobie Alzheimera należy upatrywać również w wielu innych czynnikach, zwykle niekontrolowanych w prowadzonych badaniach.

Faktem jednak jest, że osoby w okresie przedklinicznym otępienia częściej i z większą intensywnością doświadczały zaburzeń snu, co w połączeniu z innymi czynnikami może mieć wartość prognostyczną. Innym ważnym zagadnieniem, nie podejmowanym w prezentowanym opracowaniu, jest prowadzona farmakoterapia, w tym leczenie zaburzeń snu. Możliwe jest bowiem, że zwłaszcza środki o cholinolitycznym kierunku działania, do których należy część leków stosowanych w zaburzeniach snu może pogłębiać deficyt poznawczy, a przez to przyczyniać się do jego szybszego ujawnienia w badaniu klinicznym. Konieczne są dalsze badania, które podjęłyby temat prowadzonej farmakoterapii w kontekście jej wpływu zarówno na zaburzenia snu, jak i na deficyt poznawczy.

## Нарушения сна в предклиническом периоде болезни Альцгеймера

### Содержание

**Задание.** Заданием исследований была оценка появления нарушений сна в предклиническом периоде болезни Альцгеймера (бАль).

**Метод.** Исходной популяцией были подопечные специальных центров, у которых исключено наличие деменции. У лиц, включенных в исследование (291 лиц) проведена оценка мнестической функции шкалой АДАС-ког, а также оценено нарушение сна на основании шкалы НПИ-НХ, а также шкалы АМДП. В конце проведенной обсервации, после семи лет, а также ежегодно в течение наблюдения у обследованных модифицировано распознавание деменции. Деменция при болезни Альцгеймера диагностирована на основе критерий НИНЦДС-АДРДА.

**Результаты.** После семилетнего наблюдения до последнего анализа данных причислено 150 подопечных. У 25 из них диагностирована деменция Альцгеймера, а у 111 лиц (контрольная группа) не отмечено такого состояния. Проведены сравнения контрольной группы с бАль, с точки зрения появления и утяжеления нарушений сна, оцененных на основании элементов шкал НПИ-НХ, а также шкалы АМДП. Нарушения в оцененных категориях были более тяжелыми в группе с бАль, достигая статистическую значимость в качественной оценке, а также по отношению к глубине обнаруженных нарушений.

**Вывод.** Лица в предклиническом периоде деменции чаще и с большей интенсивностью страдали нарушениями сна, что в соединении с иными факторами может иметь прогностическую ценность.

## Schlafstörungen in der präklinischen Etappe der Alzheimer – Krankheit

### Zusammenfassung

**Ziel.** Das Ziel der Studie war die Beurteilung der Schlafstörungen in der präklinischen Etappe der Alzheimer – Krankheit.



**Methode.** Die Ausgangspopulation waren die Bewohner der Pflegeheime, bei denen die Demenz ausgeschlossen wurde. Bei den Personen (n=291), die in die Studie eingeschlossen wurden, wurden die kognitiven Funktionen mittels ADAS - kog - Skala bewertet, die Schlafintensität mittels NPI - NH - und AMDP - Skala. Am Ende der Beobachtungszeit, nach sieben Jahren und jährlich während der Studie, wurde bei den Untersuchten die Diagnose Demenz verifiziert. Die Demenz in der Alzheimer - Krankheit wurde nach den NINCDS - ADRDA - Kriterien diagnostiziert.

**Ergebnisse.** Nach der siebenjährigen Beobachtungszeit wurden zur letzten Analyse 150 Personen qualifiziert. Bei 25 Personen wurde die Alzheimer - Demenz diagnostiziert, dagegen erfüllten 111 Personen (Kontrollgruppe) die Kriterien der Diagnose Demenz nicht. Man verglich die Kontrollgruppe mit der Alzheimer - Krankheit im Hinblick auf das Erscheinen und Intensität der Schlafstörungen, die mittels NPI-NH und AMDP - Skala bewertet wurden. Die Störungen in den bewerteten Kategorien wurden in der Gruppe mit Alzheimer - Krankheit mehr intensiviert und erreichten statistische Signifikanz in der Qualitätsbewertung und im Bezug auf die Tiefe der festgestellten Störungen.

**Schlussfolgerungen.** Die Personen in der präklinischen Etappe der Demenz erlebten häufiger und intensiver die Schlafstörungen, was in Verbindung mit anderen Faktoren einen prognostischen Wert haben kann.

### Les troubles du sommeil au cours de l'étape préclinique de la maladie d'Alzheimer

#### Résumé

**Objectif.** Ce travail essaie d'évaluer la prévalence des troubles du sommeil au cours de l'étape préclinique de la maladie d'Alzheimer.

**Méthode.** On examine la population des résidents des centres d'hébergement de soins de longue durée dont on exclue les patients avec la démence. Chez les personnes examinées (n=291) on évalue les fonctions cognitives avec l'échelle ADAS-cog et l'intensité des troubles du sommeil avec les échelles : NPI-NH et AMDP. On vérifie le diagnostic de la démence après la fin de la période d'observation, après sept ans et aussi chaque année. La démence pendant la maladie d'Alzheimer est diagnostiquée d'après les critères NINCDS-ADRDA.

**Résultats.** Après sept ans d'observation on qualifie définitivement 150 personnes pour l'examen final, 25 personnes avec la maladie d'Alzheimer, 111 personnes (groupe de contrôle) ne répondent aux critères du diagnostic de la démence. On compare le groupe de contrôle avec le groupe des malades - du point de vue des troubles du sommeil et de leur intensité- en usant les échelles NPI-NH et AMDP. Ces troubles sont plus forts dans le groupe de malades, en obtenant la signification statistique qualitative.

**Conclusion.** Pendant la période préclinique de la démence les troubles du sommeil sont plus intenses chez les patients et ce phénomène combiné avec d'autres facteurs peut avoir la valeur pronostique.

#### Piśmiennictwo

1. Bookheimer SY, Strojwas MH, Cohen MS, Saunders AM, Pericak-Vance MA, Mazziotta JC, Small GW. *Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease.* N. Engl. J. Med. 2000; 343: 450-456.
2. Dickerson BC, Salat DH, Greve DN, Chua EF, Rand-Giovannetti E, Rentz DM, Bertram L, Mullin K, Tanzi RE, Blacker D, Albert MS, Sperling RA. *Increased hippocampal activation in mild cognitive impairment compared to normal aging and AD.* Neurol. 2005; 5: 404-411.
3. Bondi MW, Salmon DP, Monsch AU, Galasko D, Butters N, Klauber MR, Thal LJ, Saitoh T. *Episodic memory changes are associated with the ApoE-ε4 allele in non-demented older adults.* Neurol. 1995; 45: 2203-2206.
4. Linn RT, Wolf PA, Bachman DL, Knoefel JE, Cobb JL, Belanger AJ, Kaplan EF, D'Agostino RB. *The 'preclinical phase' of probable Alzheimer's disease: A 13-year prospective study of the Framingham cohort.* Arch. Neurol. 1995; 52: 485-490.



5. Berg L, Morris C. Diagnosis. W: Terry RD, Katzman R, Bick L, red. *Alzheimer disease*. New York: Raven Press Ltd.; 1994, s. 9–25.
6. Bidzan L. *Objawy psychopatologiczne fazy przedklinicznej choroby Alzheimer'a*. Psychiatr. Pol. 2001; 35 (6): 1019–1032.
7. Wilson RS, Barnes LL, Mendes de Leon CF, Aggarwal NT, Schneider JS, Bach J, Pilat J, Beckett LA, Arnold SE, Evans DA, Bennett A. *Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons*. Neurol. 2002; 59: 364–370.
8. Cohen-Mansfield J, Marx MS, Rosenthal AS. *Dementia and agitation in nursing home residents: how are they related?* Psychol. Aging 1990; 5: 3–8.
9. Beck C, Frank L, Chumbler NR, O'Sullivan P, Vogelpohl TS, Rasin J, Walls R, Baldwin B. *Correlates of disruptive behavior in severely cognitively impaired nursing home residents*. Gerontol. 1998; 38: 189–198.
10. Cohen-Mansfield J, Werner P, Freedman L. *Sleep and agitation in agitated nursing home residents: an observational study*. Sleep 1995; 18: 674–80.
11. Rauchs G, Schabus M, Parapatics S, Bertran F, Clochon P, Hot P, Denise P, Desgranges B, Eustache F, Gruber G, Anderer P. *Is there a link between sleep changes and memory in Alzheimer's disease?* Neurorep. 2008; 19: 1159–1162.
12. Okawa M, Mishima K, Hishikawa Y, Hozumi S, Hori H, Takahashi K. *Circadian rhythm disorders in sleep-waking and body temperature in elderly patients with dementia and their treatment*. Sleep 1991; 14: 478–485.
13. Cummings JL. *The neuropsychiatry of Alzheimer's disease and related dementias*. London: Martin Dunitz; 2002.
14. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. *The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia*. Am. J. Psychiatry 1982; 139: 1136–1139.
15. 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.
16. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. *A new rating scale for Alzheimer's disease*. Am. J. Psychiatry 1984; 141: 1356–1364.
17. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. *The Neuropsychiatric Inventory. Comprehensive assessment of psychology in dementia*. Neurol. 1994; 44: 2308–2314.
18. *Das AMDP-System. Manual zur Dokumentation psychiatrischer Befunde*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1981.
19. *Diagnosis and statistical manual of mental disorders, ed. 4*. Washington, DC: American Psychiatric Association Committee on Nomenclature and Statistics; 1994.
20. Mc Khan G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health Services Task Force on Alzheimer's Disease*. Neurol. 1984; 34: 939.
21. Hachinski VC. *Multi-infarct dementia: a cause of mental deterioration in the elderly*. Lancet 1974; 2: 207–209.
22. Durany N, Michel T, Kurt J, Cruz-Sanchez FF, Crevos-Navarro J, Riederer P. *Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 levels in Alzheimer's disease brains*. Int. J. Develop. Neurosc. 2000; 18: 807–813.
23. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino EZ, Gold B, Goldman D, Dean M, Lu B, Weinberger DR. *The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function*. Cell 2003; 112: 257–269.
24. Bäckman L, Small BJ. *Cognitive deficits in preclinical Alzheimer's disease and vascular dementia: patterns of findings from the Kungsholmen Project*. Physiol. Behav. 2007; 92: 80–86.

25. Backman L, Small B, Fratiglioni L. *Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease*. Brain 2001; 124: 96–102.
26. Hall CB, Ying J, Kuo L, Sliwinski M, Buschke H, Katz M, Lipton RB. *Estimation of bivariate measurements having different change points, with application to cognitive ageing*. Stat. Med. 2001; 30: 3695–3714.
27. Stopa EG, Volicer L, Kuo-Leblanc V. *Pathologic evaluation of the human suprachiasmatic nucleus in severe dementia*. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 1999; 58: 29–39.
28. Wu YH, Feenstra MG, Zhou JN. *Molecular changes underlying reduced pineal melatonin levels in Alzheimer disease: alterations in preclinical and clinical stages*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003; 88: 5898–5906.
29. Wu YH, Swaab DF. *The human pineal gland and melatonin in aging and Alzheimer's disease*. J. Pineal Res. 2005; 38: 145–152.
30. Blanks JC, Torigoe Y, Hinton DR. *Retinal pathology in Alzheimer's disease. I. Ganglion cell loss in foveal/parafoveal retina*. Neurobiol. Aging 1996; 17: 377–384.
31. Blanks JC, Schmidt SY, Torigoe Y. *Retinal pathology in Alzheimer's disease. II. Regional neuron loss and glial changes in GCL*. Neurobiol. Aging 1996; 17: 385–395.
32. Baron JC, Chetelat G, Desgranges B, Perchev G, Landeau B, de la Sayette V. *In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease*. Neuroim. 2001; 14: 298–309.
33. Braak H, Braak E. *Neuropathological staging of Alzheimer-related changes*. Acta Neuropathol. 1991; 82: 239–259.
34. Bodizs R, Kis T, Lazar AS, Havran L, Rigo P, Clemens Z. *Prediction of general mental ability based on neural oscillation measures of sleep*. J. Sleep Res. 2005; 14: 285–292.
35. Gruber G, Anderer P, Parapatics S, Saletu B, Miazhyńska T, Schabus M. *Differential effects of fast and slow spindles in early and late sleep on the consolidation of an explicit memory task*. J. Sleep Res. 2006; 15: 488.
36. Born J, Rasch B, Gais S. *Sleep to remember*. Neurosc. 2006; 12: 410–424.
37. Zhou JN, Liu RY, Kamphorst W. *Early neuropathological Alzheimer's changes in aged individuals are accompanied by decreased cerebrospinal fluid melatonin levels*. J. Pineal Res. 2003; 35: 125–130.

*Badanie nie było sponsorowane.*

Adres: Leszek Bidzan  
Klinika Psychiatrii Rozwojowej,  
Zaburzeń Psychotycznych  
i Wiekui Podeszłego  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
80-282 Gdańsk, ul. Srebrniki 1

Otrzymano: 18.01.2011  
Zrecenzowano: 17.03.2011  
Otrzymano po poprawie: 11.04.2011  
Przyjęto do druku: 27.06.2011