

Związek między wiekiem a zmianami patologicznymi w układzie nerwowym i otępieniem

Streszczenie artykułu:

**Savva G.M., Wharton S.B., Ince P.G., Forster G., Matthews F.E., Brayne C. i wsp. Age, neuropathology, and dementia
N. Engl. J. Med. 2009; 360: 2302–2309**

Wstęp

W drugiej połowie XX wieku dowiedziono, że histopatologiczne cechy charakterystyczne dla choroby Alzheimera są identyczne u osób młodszych i starszych. Jednak u osób najstarszych, mimo dużego rozpowszechnienia tego typu otępienia, znaczenie mogą mieć także zmiany naczyniowe oraz inne neuropatologie. Badania nad klinicznymi postaciami otępienia koncentrują się na wyjaśnieniu ich podłoża genetycznego i molekularnego, dzięki czemu możliwe staną się działania prewencyjne na poziomie populacyjnym. Ze względu na wzrost odsetka osób powyżej 85. roku życia i znaczne rozpowszechnienie zespołów otępiennych w tej grupie wiekowej istotne jest ustalenie, czy wyniki programów badawczych prowadzonych w populacji „młodych starych” można odnieść do najstarszej populacji, zwłaszcza że badania prowadzone wśród pacjentów najstarszych wskazują na różnorodność występujących neuropatologii. Ponadto w badaniach pośmiertnych osób długowiecznych wykazano, że mimo obecności histopatologicznych cech choroby Alzheimera nie wykazywali oni za życia klinicznych cech otępienia. Zależność pomiędzy czynnikami biologicznymi leżącymi u podłoża otępienia a objawami klinicznymi wymaga więc dalszych badań, ponieważ obecnie zarówno diagnostyka, leczenie, jak i metody postępowania w otępieniu opierają się na wynikach badań prowadzonych w młodszej wiekowo populacji ludzi starszych. Celem badawczym było określenie związku pomiędzy wiekiem pacjenta a klasycznymi cechami neuropatologicznymi otępienia i jego kliniczną manifestacją.

Materiał i metody

Rodzaj badania: wieloośrodkowe, prospektywne badanie populacyjne (CFAS, *The Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study*).

Dobór badanych: populację do badania rekrutowano z list pacjentów uzyskanych od lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w Wielkiej Brytanii oraz z rejonów objętych opieką instytucji sprawujących opiekę nad osobami starszymi.

Ocena wstępna: do badania włączono losowo dobraną próbę 2500 osób z 5 ośrodków w Anglii i Walii w wieku 64 lat i powyżej, którą poddano testom przesiewowym w kierunku wykrycia zaburzeń funkcji poznawczych (MMSE, *Mini-Mental State Examination*) i zmian organicznych (GMS-AGECAT, *Geriatric Mental State-Automated Geriatric Examination for Computer Assisted Taxonomy*). Wyniki uzyskano u 82% wstępnie włączonych osób. Bardziej szczegółowej ocenie poddano próbę około 20% pacjentów, którą stratyfikowano na podstawie wyników punktacji MMSE i AGEKAT.

Okres obserwacji: po 2 latach powtórzono zarówno badanie przesiewowe, jak i szczegółową ocenę, włączając do oceny kolejne 20% osób uprzednio niewłączonych. Obserwację w tej grupie prowadzono przez kolejne 6 lat. Całą wyjściową populację oceniono po 10 latach od rekrutacji. W grupie włączonej do badania dodatkowe kwalifikacje przeprowadzono w 1., 3. i 8. roku.

Kolejny szósty ośrodek włączył do badania 5200 osób, przeprowadzając podobną ocenę w momencie włą-

czenia, a także po 1 lub 2 latach, 3 lub 4 latach, 5 lub 6 latach oraz po 8 i 10 latach.

Osoby biorące udział w badaniu i ich rodziny musiały wyrazić zgodę na pośmiertne badanie mózgu do celów badawczych. Wyniki badania histopatologicznego mózgu uzyskano u 456 osób.

Rozpoznanie otępienia: otępienie rozpoznawano na podstawie zgromadzonych informacji od ankietowanych podczas ostatnich lat życia, włączając pełen algorytm diagnostyczny GMS-AGECAT, a także na podstawie wywiadu od bliskich osób zmarłych i w miarę możliwości na podstawie aktów zgonu.

Ocena neuropatologiczna: oceny danych klinicznych dokonano zgodnie ze zmodyfikowanym protokołem *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD). Zmiany neuropatologiczne choroby Alzheimera, złogi rozproszone, blaszki amyloidowe, zwyrodnienie włóknikowe w korze śródwęchowej, hipokampa, czołowej, skroniowej, ciemieniowej i potylicznej podzielono na 4 grupy (brak, łagodne, umiarkowane i ciężkie). Oceniano również obecność zaniku korowego, ciał Levy'ego i krwotoków, regionalnych ognisk niedokrwienia (średnica > 1 cm) oraz choroby małych naczyń mózgowych (zaawansowanego stwardnienia tętnic, udarów lakunarnych, mikrozawałów lub ciężkiego ścieńczenia istoty białej).

Wyniki

Badanie pośmiertne przeprowadzono u 456 osób (188 mężczyzn i 268 kobiet) do lipca 2004 roku. Ponad 63% dawców zmarło w wieku 85 lat i powyżej (59% stanowiły kobiety). Otępienie zdiagnozowano przyżyciowo u 243 osób, 183 osoby nie miały otępienia, a 30 osób wyłączono z oceny ze względu na niewystarczającą ilość informacji pozwalającą na stwierdzenie lub wykluczenie choroby. Średnia punktacja w skali MMSE podczas ostatniej rozmowy wyniosła 7 punktów wśród osób z otępieniem i 25 wśród pacjentów bez otępienia. U osób bez otępienia nie wykazano istotnego związku pomiędzy wiekiem a wynikiem w skali MMSE podczas ostatniej rozmowy przed śmiercią. Wśród osób z otępieniem niższy wynik w skali MMSE uzyskały osoby starsze. Czas pomię-

dzy ostatnią rozmową z pacjentem a jego śmiercią był podobny w obu grupach i wynosił średnio 1,4 roku (osoby z otępieniem) oraz 1,6 roku (bez otępienia).

Ogólnie różnica w występowaniu umiarkowanych i ciężkich zmian patologicznych charakterystycznych dla choroby Alzheimera u osób z otępieniem i bez niego ulegała zmniejszeniu wraz z zaawansowanym wiekiem. Związek pomiędzy występowaniem blaszek amyloidowych w korze nowej a otępieniem był silny w grupie pacjentów 75-letnich [iloraz szans (OR): 8,63; 95% CI 3,81–19,60] i słaby wśród pacjentów 95-letnich (OR: 2,48; 95% CI 0,92–4,14). Podobnie wraz z zaawansowanym wiekiem pacjenta odnotowano zmniejszenie rozpowszechnienia innych cech patologicznych choroby Alzheimera we wszystkich obszarach mózgu.

U młodszych, 75-letnich pacjentów otępienie częściej wiązało się z chorobą małych naczyń mózgowych (OR: 2,69; 95%CI 1,15–6,31), obecnością ognisk niedokrwienia (OR: 2,87; 95%CI 1,29–6,40) oraz więcej niż 1 patologii naczyniowej (OR: 2,36; 95%CI 1,09–5,11).

U osób z otępieniem wraz z wiekiem obserwowano wyraźny postęp zaniku kory nowej: u osób 75-letnich (OR: 5,11; 95%CI 1,94–13,46) i u osób 95-letnich (OR = 6,10; 95%CI 2,80–13,28), w odróżnieniu od pacjentów bez otępienia, u których nie stwierdzono nasilenia zaniku wraz z wiekiem.

Wnioski

Związek pomiędzy zmianami patologicznymi charakterystycznymi dla choroby Alzheimera jest silniejszy w młodszej populacji niż w populacji osób najstarszych. Wiek pacjenta należy wziąć pod uwagę w przypadku oceny ewentualnych skutków interwencji podejmowanych w zakresie otępienia.

Elżbieta Karwat

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Gerontologii CMUJ, Kraków

dr n. med. Barbara Wizner

Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii UJ CM, Kraków