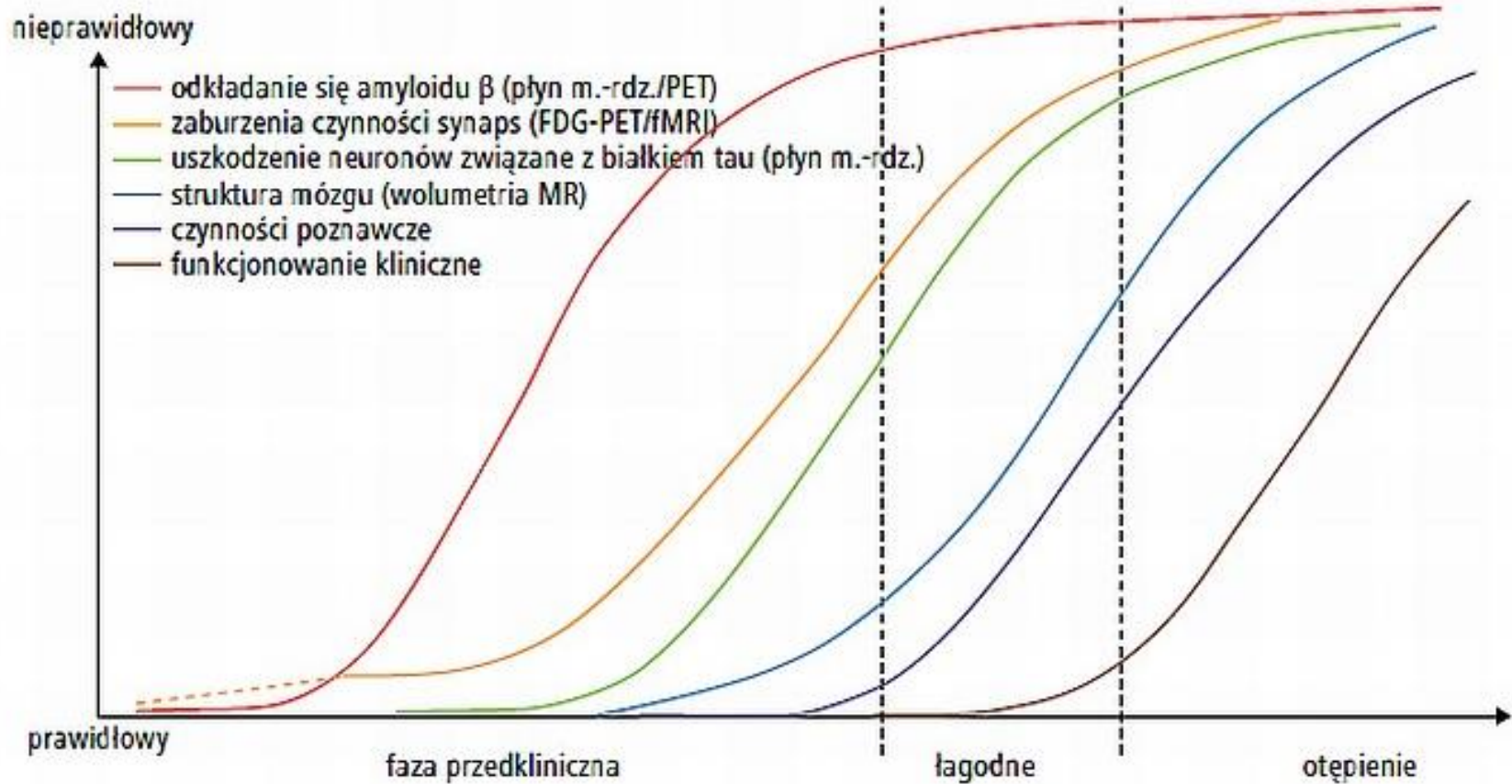


# Objawy zwiastujące początek otępień

Tomasz Sobów, dr hab.

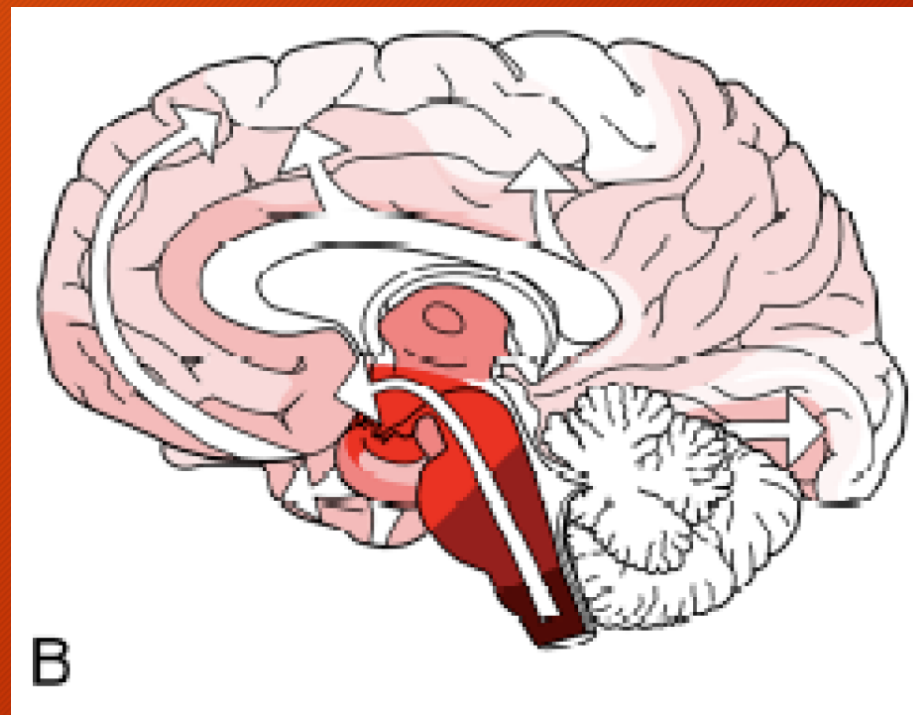
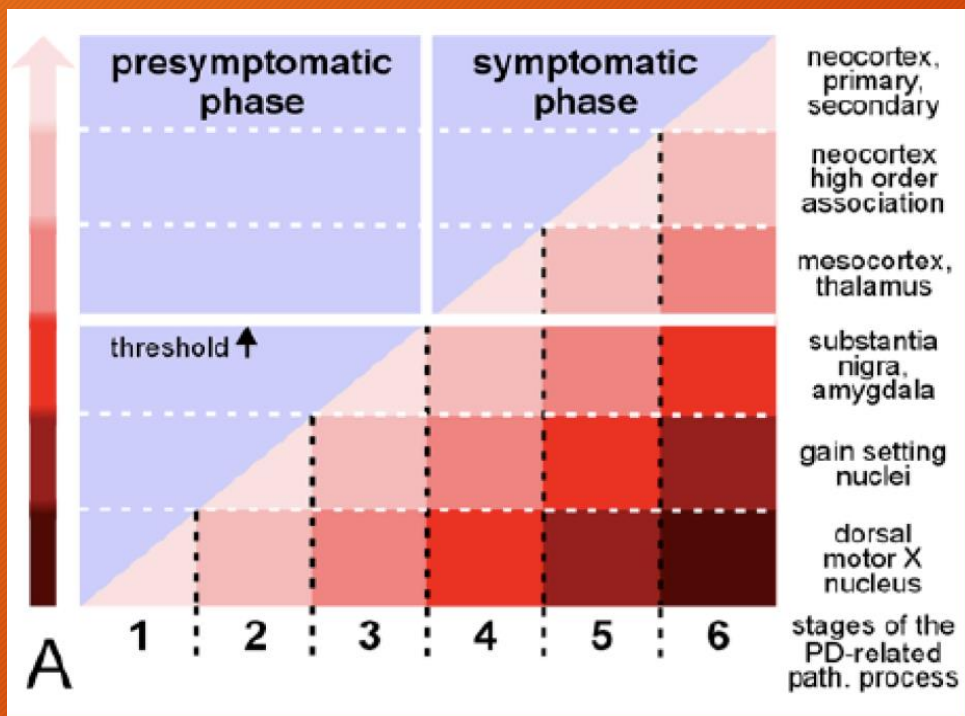
Profesor Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Zakład Psychologii Lekarskiej, UMed Łódź



## Przedkliniczne stadia otępienia: AD

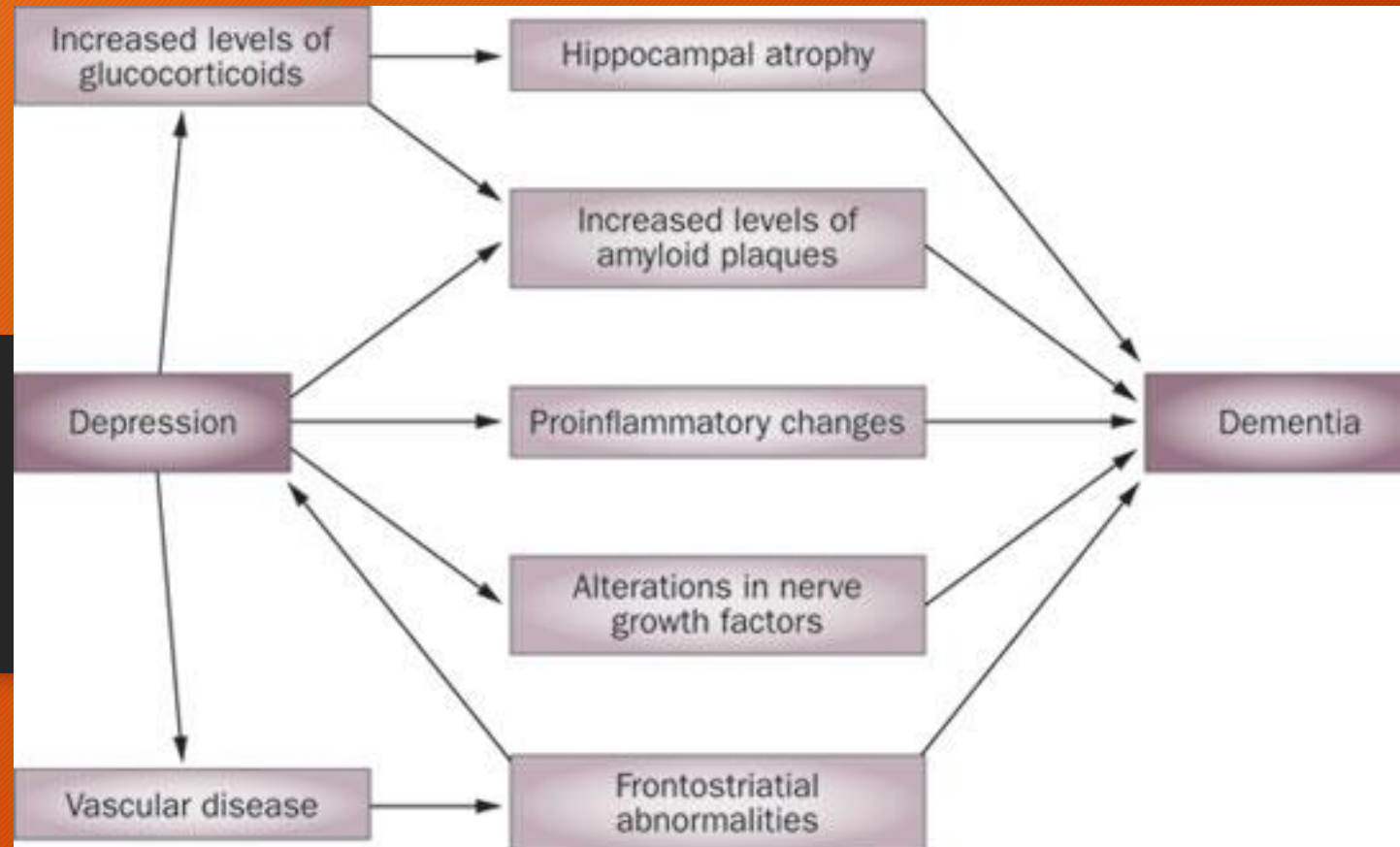
# Przedkliniczne stadia chorób z ciałami Lewy'ego



# Depresja jako czynnik ryzyka otępienia?

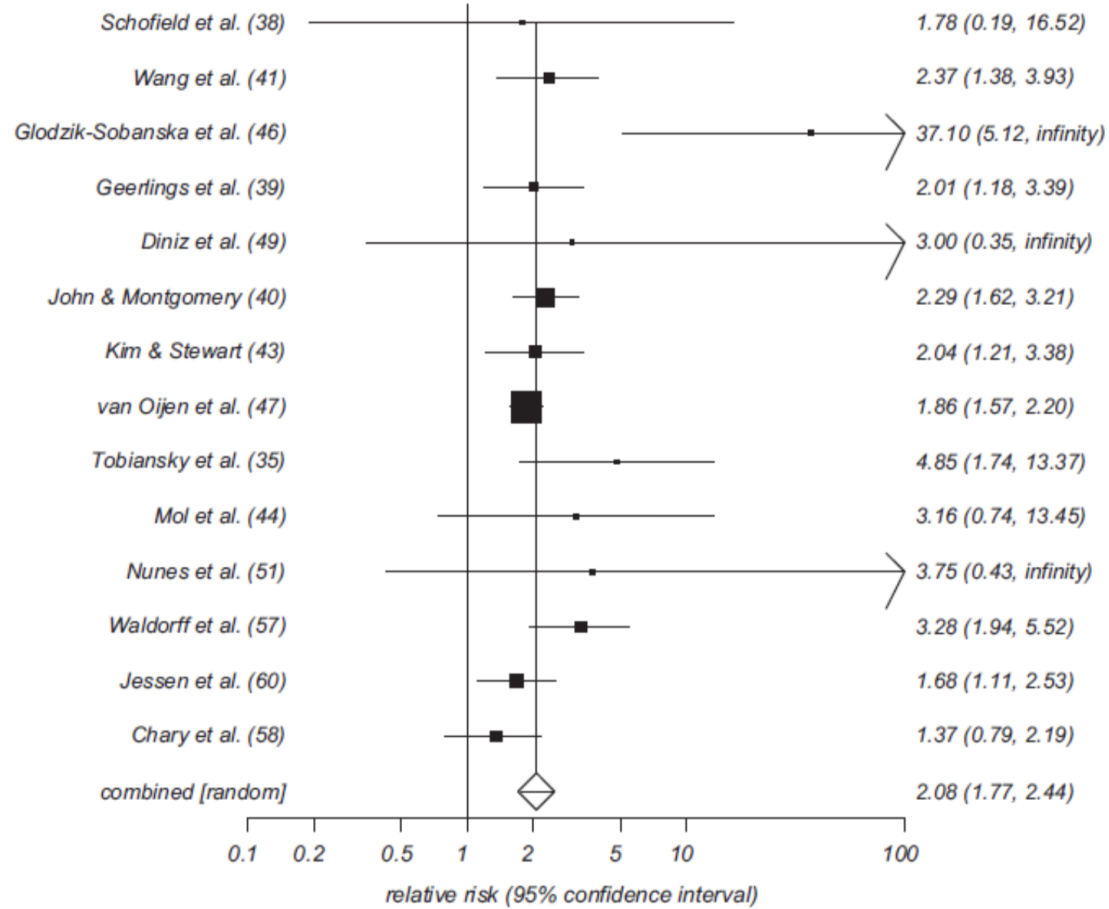
- ▶ Około 20% (częściej w AD i DLB niż innych otępieniach) chorych z otępieniem ma depresję do 5 lat wcześniej
- ▶ Chorzy z nawracającą depresją i zaburzeniem lękowym uogólnionym mają podwyższone ryzyko otępienia w porównaniu do populacji ogólnej
- ▶ Możliwe wyjaśnienia:
  1. Depresja jako prodrom
  2. Depresja ujawnia dysfunkcję poznawczą / przyspiesza diagnozę
  3. Depresja uszkadza hipokamp poprzez hiperkortyzolemię

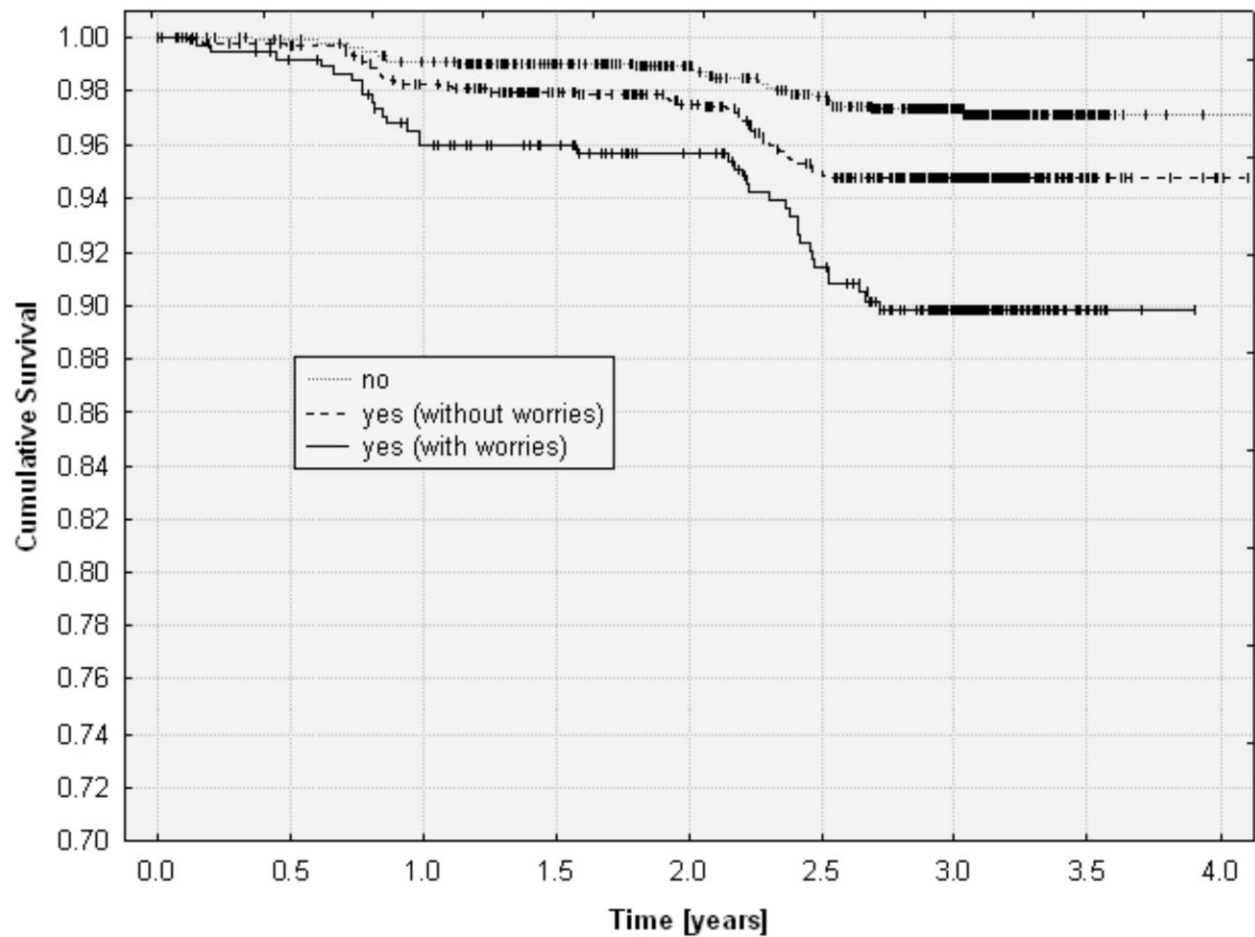
# Neurobiologia depresji jako prekursora otępienia



Byers, A. L. & Yaffe, K. (2011) Depression and risk of developing dementia  
*Nat. Rev. Neurol.* doi:10.1038/nrneurol.2011.60

### Relative risk meta-analysis plot (random effects)





**AgeCoDe**  
**n=2.423,**  
**cognitively normal**  
**36 months follow-up**

**SCD without worries**

**HR: 3.04**

**CI: 1.36-6.81**

**SCD with worries**

**HR: 6.54**

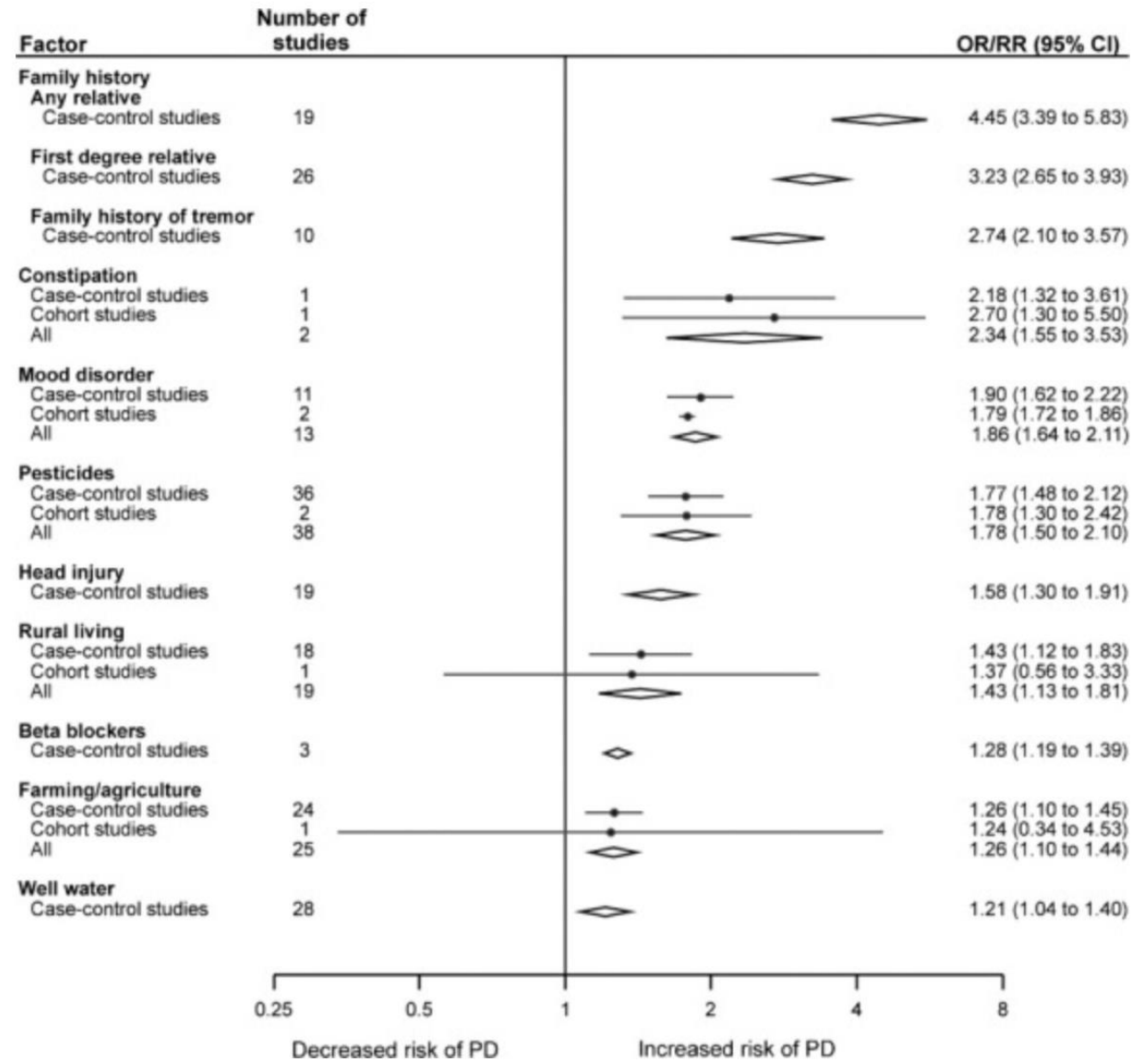
**CI: 2.82-15.20**

# Meta-Analysis of Early Nonmotor Features and Risk Factors for Parkinson Disease

Alastair J. Noyce, BMedSci, MRCP,<sup>1,2</sup> Jonathan P. Bestwick, MSc,<sup>3</sup>

Laura Silveira-Moriyama, PhD, MD,<sup>1,4</sup> Christopher H. Hawkes, MD, FRCP,<sup>2</sup>

Gavin Giovannoni, PhD, FRCP,<sup>2</sup> Andrew J. Lees, MD, FRCP,<sup>1</sup> and Anette Schrag, PhD, FRCP<sup>1</sup>





# Depresja jako niepokojący sygnał

- Każdy stan depresyjny pojawiający się u nieleczonego dotąd chorego po 60 roku życia
- Uporczywe, źle reagujące na leczenie objawy depresyjne
- Zmiana charakteru nawracającego dotąd zaburzenia depresyjnego (uporczywość, objawy psychotyczne)

# Inne niż depresja objawy neuropsychiatryczne jako predyktory otępienia

- Apatia
- Zaburzenia snu
- Inne późno rozwijające się objawy neuropsychiatryczne: zaburzenia lękowe, odhamowanie

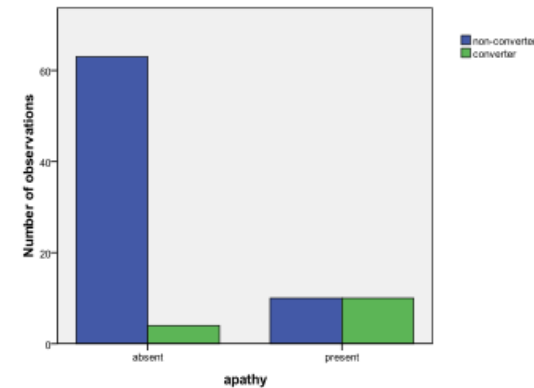
# Apatia czy depresja jako czynnik ryzyka otępienia?

- Diagnoza apatii 8x bardziej niż depresji podnosiła ryzyko konwersji MCI do demencji [Chilovi i wsp., 2009]
- Obecność apatii, ale nie depresji wiąże się z amyloidopatią (i ryzykiem demencji) u chorych z PD [Bohnen i wsp., 2015]
- Obecność apatii wiąże się z współchorobowością naczyniową i podwyższa ryzyko rozwoju demencji [van der Mast, 2008; Eurelings, 2016]
- Apatia a nie depresja podnoszą ryzyko demencji u chorych z MCI [Palmer i wsp., 2010; Sobow i wsp., 2010]

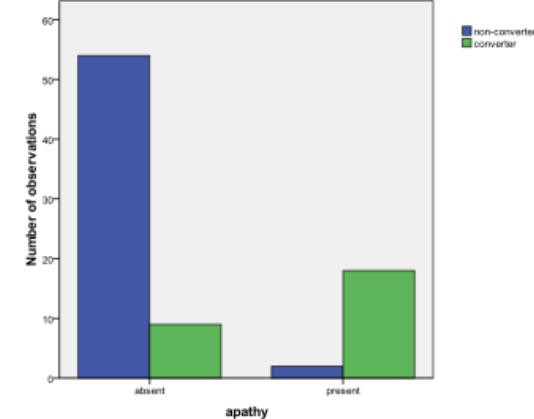
Variable	Converters at 2 years	Non-converters at 2 years	p value
Age	78,3 ± 2,5	73,3 ± 0,4	<0,001
Education (in years)	8,8 ± 4,2	9,0 ± 3,9	NS
MMSE	27,4 ± 0,9	27,8 ± 0,9	NS
ADAS-cog	13,1 ± 1,7	11,5 ± 2,1	<0,001
Amnesic/Multiple domain subtype of MCI	6 / 27	33 / 23	<0,01
Gender (M/F)	5 / 22	20 / 36	NS
Depression	6 / 21	5 / 51	NS
Anxiety	5 / 22	6 / 50	NS
Apathy	18 / 9	2 / 54	<0,001
Mood lability	2 / 25	8 / 44	NS

Raw relative risk of developing dementia within 2 years for patients who were apathetic at baseline versus those without apathy was 18,6 (95% CI 5,8 ÷ 69,0). After controlling for possible confounders such as age, MCI subtype and baseline ADAS-cog, RR for apathetic subjects remained significant and reached 9,2 (95% CI 2,9 ÷ 28,5). Apathy also remained in a multivariate backward stepwise logistic regression model for conversion after 24 months of observation.

The presence of apathy and conversion to dementia after 1 year



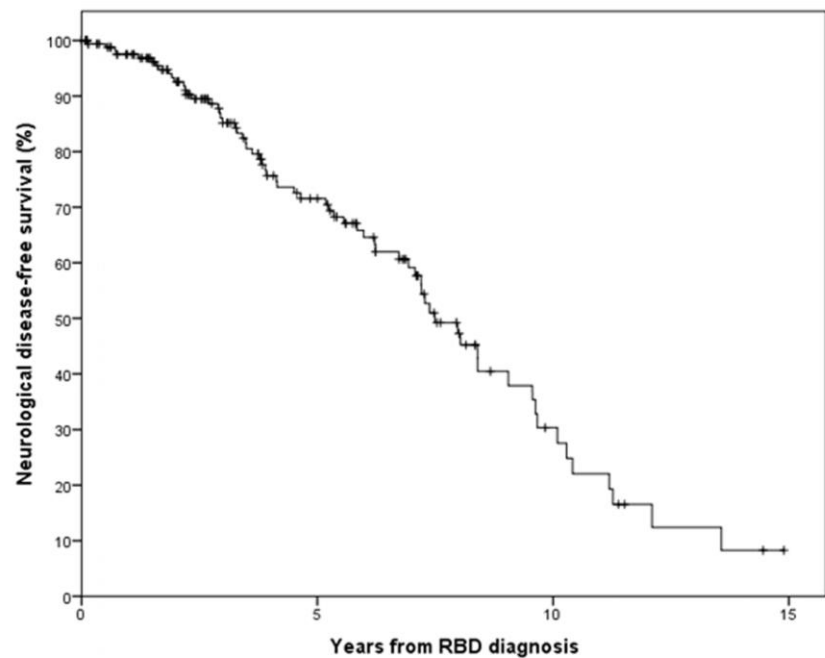
The presence of apathy and conversion after 2 years



# Zaburzenia snu jako zwiastun neurodegeneracji

## Neurodegenerative Disorder Risk in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder: Study in 174 Patients

Alex Iranzo<sup>1,2\*</sup>, Ana Fernández-Arcos<sup>1</sup>, Eduard Tolosa<sup>1,2</sup>, Mónica Serradell<sup>1</sup>, José Luis Molinuevo<sup>1</sup>, Francesc Valldeoriola<sup>1,2</sup>, Ellen Gelpi<sup>3</sup>, Isabel Vilaseca<sup>4</sup>, Raquel Sánchez-Valle<sup>1</sup>, Albert Lladó<sup>1</sup>, Carles Gaig<sup>1,2</sup>, Joan Santamaría<sup>1,2</sup>



- Najczęstsze diagnozy: DLP, PD/PDD, MSA, MCI/demencja

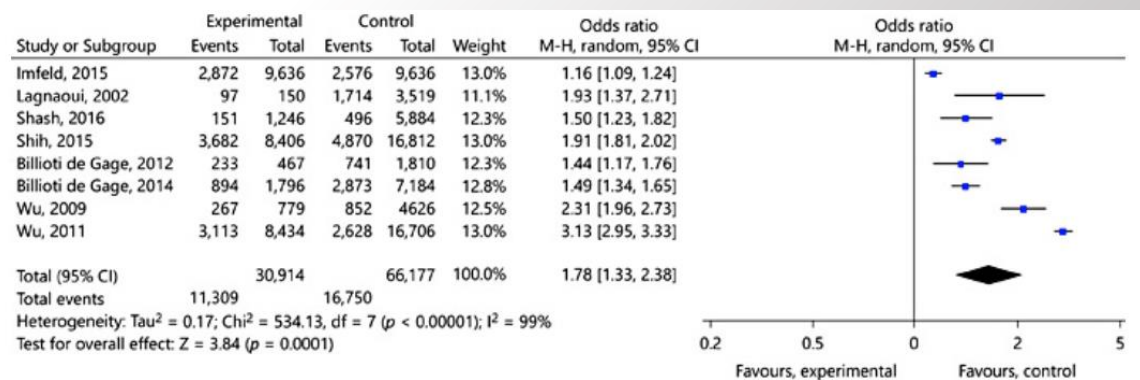
# Excessive Sleepiness is Predictive of Cognitive Decline in the Elderly

Isabelle Jaussent, MSc<sup>1</sup>; Jean Bouyer, PhD<sup>2,3</sup>; Marie-Laure Ancelin, PhD<sup>1</sup>; Claudine Berr, PhD<sup>1</sup>; Alexandra Foubert-Samier, MD<sup>4</sup>; Karen Ritchie, PhD<sup>1,5</sup>; Maurice M. Ohayon, MD, DSc, PhD<sup>6</sup>; Alain Besset, PhD<sup>1</sup>; Yves Dauvilliers, MD, PhD<sup>1,7</sup>

- Francuskie badanie The Three-City Study
- Prawie 5000 osób (MMSE >24) w prospektywnej obserwacji
- Nadmierna senność w ciągu dnia, ale nie inne skargi na sen podwyższała ryzyko pogorszenia poznawczego w obserwacji 8-letniej

## Benzodiazepiny a ryzyko rozwoju demencji [Islam i wsp., 2016]

- wzrost ryzyka o około 40%



# Nie-neuropsychiatryczne objawy zwiastujące

- Zaburzenia węchu
- Zaparcia



# Zaburzenia węchu jako wczesny objaw neurodegeneracji

- Zarówno osłabienie węchu, jak i zaburzenia dyskryminacji węchowej są predyktorami MCI/demencji [Godoy i wsp., 2015]
- W kohorcie ponad 1000 Nowojorczyków zaburzenie węchu (mierzone UPSIT) było lepszym predyktorem rozwoju zaburzeń poznawczych/demencji w ciągu 2-4 lat niż testowane zaburzenia pamięci epizodycznej [Devanand i wsp., 2015]
- Deficyt węchu podwyższa dwukrotnie ryzyko „konwersji” z aMCI do otępienia (AD) w rocznej obserwacji; proponowany wczesny biomarker [Woodward i wsp., 2017]

# Zaparcie jako wczesny objaw choroby Parkinsona / synukleinopatii

## Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study

*Anette Schrag, Laura Horsfall, Kate Walters, Alastair Noyce, Irene Petersen*

- Zaparcie i drżenie były jedynymi objawami raportowanymi jako częstsze na 10 lat przed rozpoznaniem PD
- Na dwa lata przed postawieniem diagnozy obecne były ponadto zaburzenia ejakulacji, oddawania moczu, spadki ciśnienia, zawroty głowy, osłabienie i depresja [Lancet Neurol 2014]
- „Premotor diagnosis”? [Winkler i wsp., 2011]

# The clinical characteristics of dementia with Lewy bodies and a consideration of prodromal diagnosis

Paul C Donaghy\* and Ian G McKeith



## Pierwsze objawy przed postawieniem diagnozy DLB

### Cognitive

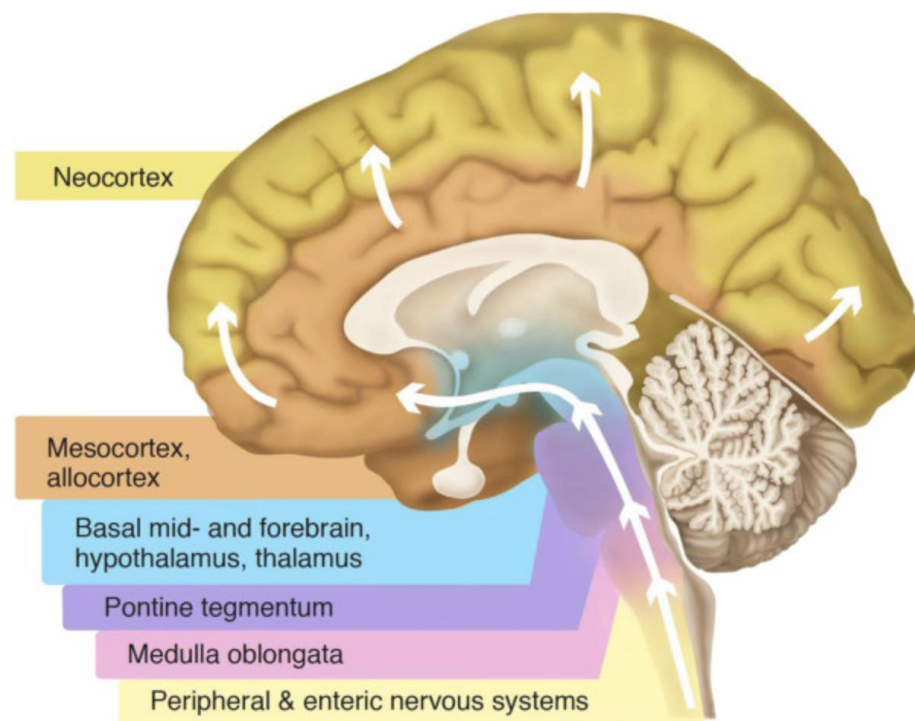
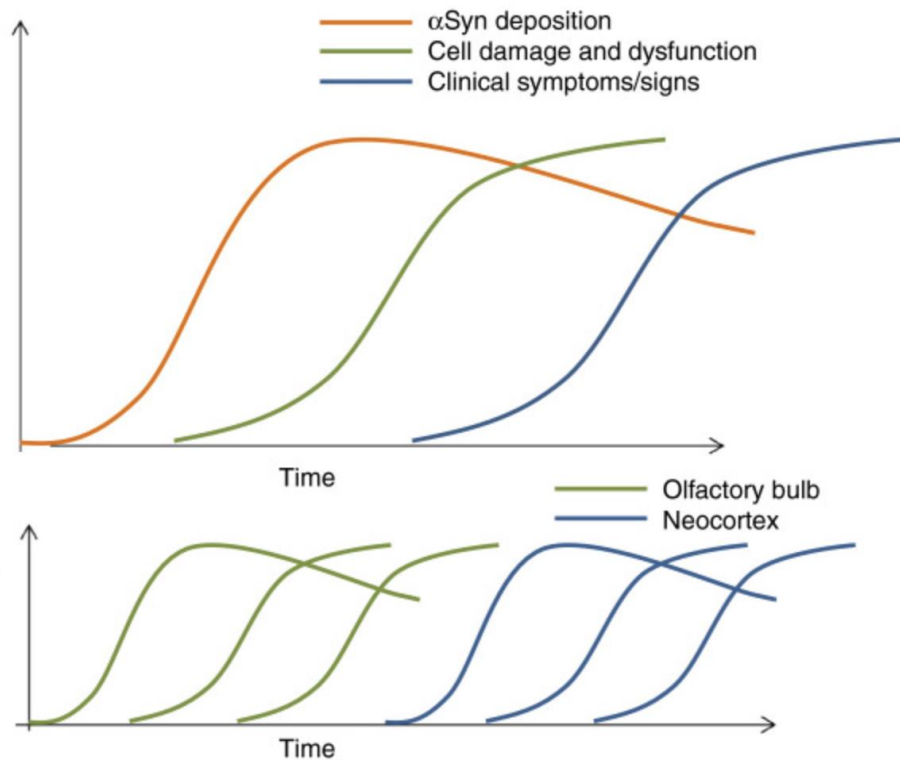
- Non-amnestic cognitive impairments
- Cognitive fluctuations (less common)

### Psychiatric / behavioural

- REM sleep behaviour disorder
- Visual hallucinations
- Depression
- Delirium

### Physical

- Parkinsonism
- Hyposmia
- Constipation
- Orthostatic hypotension



Przedkliniczne rozpoznanie chorób z ciałami Lewy'ego?

# Wzorzec dysfunkcji poznawczych a typ rozwijającego się otępienia

- Amnestyczne *versus* nieamnestyczne MCI
- Jednomodalne *versus* wielomodalne MCI
- Pamięć epizodyczna
- Wczesne fluktuacje / krótkotrwałe przemijające stany amnestyczne
- Wczesne deficyty językowe (warianty językowe FTD/AD)

# Objawy neurologiczne sugerujące diagnozę podtypu demencji

Objaw	Typ demencji
Mioklonie	CJD
Bradykinezja, wzmożone napięcie, bez drżenia	DLB
Asymetria odruchów, objawy piramidowe	VaD
Neuropatia obwodowa	Demencje metaboliczne, toksyczne
Objawy deliberacyjne	FTLD

# Podsumowanie

- Procesy neurozwyrodnieniowe prowadzące do demencji zaczynają się na wiele lat przed klinicznymi objawami dysfunkcji poznawczych
- Różne objawy neuropsychiatryczne, zaburzenia węchu, zaparcia oraz dysfunkcje układu autonomicznego mogą poprzedzać diagnozę demencji o wiele lat
- Połączenie obecności takich wczesnych objawów klinicznych z badaniami biomarkerowymi / neuroobrazowymi może przyspieszyć postawienie diagnoz