

Diagnostyczna wartość testów neuropsychologicznych w łagodnych zaburzeniach poznawczych towarzyszących chorobie Parkinsona

Diagnostic value of neuropsychological tests in mild cognitive impairment comorbid with Parkinson's disease

Ilona Laskowska¹, Andrzej Koczorowski¹, Dariusz Koziarowski²,
Ludwika Gawryś³

¹ Katedra Psychologii Poznawczej Wyższej Szkoły Finansów i Zarządzania w Warszawie
Kierownik: dr hab. S. Dalla Bella

² Klinika Neurologii, Wydział Nauki o Zdrowiu WUM

Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Friedman

³ II Klinika Psychiatryczna, IPiN w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. T. Parnowski

Summary

Mild cognitive impairment (MCI) is present in on average one-fourth of Parkinson's disease (PD) patients with no dementia diagnosis. Only recently has PD-MCI been treated as a new diagnostic entity. In 2012, unified criteria were adopted which allow both diagnosing MCI in Parkinson's disease (PD-MCI) and further classification taking into account the profile of cognitive dysfunctions and the probability of evolution towards dementia. The diagnostic criteria were presented in the form of stipulations and guidelines assuming that diagnostic process is based on the neuropsychological assessment of the patient. The notion of MCI had been borrowed and for a couple of years had been relying on definitions developed in relation to Alzheimer's disease. For the first time, in the proposed criteria memory dysfunction is not the basis of classification. Only two categories of dysfunctions have been retained, single-domain and multiple-domain. Whether the adopted criteria will contribute to an accurate diagnosis of cognitive dysfunctions and PD-specific dementing processes remains an open question. In spite of some limitations, the presented criteria can certainly improve the efficacy of monitoring the patient's state at the same time allowing the hope for an appropriate therapy and a higher quality of life. Moreover, the unification of diagnostic criteria will be crucial in assessing usefulness of neuropsychological test instruments as a basic method of investigating neurodegenerative processes not only in PD.

Słowa kluczowe: Choroba Parkinsona, łagodne zaburzenia poznawcze, testy neuropsychologiczne

Key words: Parkinson's disease, mild cognitive impairment, neuropsychological tests

Wprowadzenie

Koncepcja łagodnych zaburzeń poznawczych (*Mild Cognitive Impairment*) została wprowadzona w 1988 r. [1-3]. Na początku służyła wyłącznie do określenia poziomu funkcjonowania poznawczego równoważnego z trzecim stadium skali GDS (*Global Deterioration Scale*) [1]. W 1991 za sprawą artykułu Flickera i wsp. [4] termin MCI zmienił swój status z kategorii czysto opisowej na kategorię o charakterze diagnostycznym. Mówiąc inaczej autorzy wykazali, że pogorszenie odpowiadające trzeciemu stadium skali GDS umożliwia przewidywanie otępienia. W 1995 Petersen i wsp. [5] zrezygnowali z rozpoznawania łagodnych zaburzeń poznawczych na podstawie skali GDS i uznali MCI za niezależną kategorię diagnostyczną. Niezależną w tym sensie, że można zdefiniować ją klinicznie. Tym samym zapoczątkowano nowy nurt badań nad patologicznymi procesami starzenia. W pierwszych próbach łagodne zaburzenia poznawcze przypisywano osobom bez otępienia, z zachowaną zdolnością do codziennej aktywności, nieobniżonym wynikiem w teście ogólnego funkcjonowania poznawczego, ale z zaburzeniami pamięci. W ocenie zaburzeń pamięci brano pod uwagę zarówno subiektywne skargi pacjenta, jak i niższe od normy wyniki w testach [2]. Propozycja Petersena i wsp. przyczyniła się do zintensyfikowania badań nad początkowymi stadiami choroby Alzheimera, możliwościami wczesnego jej wykrywania i zapobiegania skutkom choroby, zanim przyjmie ona swoją ostateczną, nieuleczalną postać. Niezależnie od dominującej roli pamięci w chorobie Alzheimera uwzględniono także zaburzenia innych obszarów poznawczych. Doprowadziło to do wyróżnienia podtypów MCI na podstawie oceny neuropsychologicznej. Zaproponowane przez Petersena [6, 7] podziały opierały się na dwóch podstawowych kryteriach: 1) obecność lub brak zaburzeń pamięciowych, 2) zaburzenie tylko jednej bądź większej liczby funkcji. Wstępna propozycja [6] sklasyfikowała MCI za pomocą tych kryteriów nie brała pod uwagę pierwszego z wymienionych kryteriów w przypadku zaburzenia większej liczby obszarów. Otrzymano w ten sposób podział na trzy grupy: 1) amnestyczne jednorodne MCI (*amnesic, a-MCI*); 2) nieamnestyczne jednorodne MCI (*single non-memory domain impaired, na-MCI*); 3) niejednorodne MCI (*multiple domains slightly impaired, md-MCI*). Kolejna klasyfikacja [7] wykorzystywała już w pełni oba kryteria, co dało w efekcie podział na cztery grupy: 1) amnestyczne jednorodne MCI (*amnesic MCI single domain*); 2) amnestyczne niejednorodne MCI (*amnesic MCI multiple domain*); 3) nieamnestyczne jednorodne MCI (*nonamnesic MCI single domain*); 4) nieamnestyczne niejednorodne MCI (*nonamnesic MCI multiple domain*).

Model zaproponowany przez Petersena był niewątpliwie przełomem w myśleniu o zaburzeniach poznawczych związanych z procesem starzenia. Poszukiwanie klinicznych podtypów MCI, różniących się etiologią i sposobem leczenia, weszło od tej pory do kanonu badań nad procesami neurodegeneracyjnymi w chorobie Alzheimera. Jednocześnie koncepcja profili poznawczych w MCI okazała się na tyle rozwojowa, że podjęto też próby wykorzystania modelu Petersena w innych typach otępień [3].

W poszukiwaniu kryteriów łagodnych zaburzeń poznawczych w PD

Na przestrzeni ostatnich lat wzrosło zainteresowanie występowaniem zaburzeń poznawczych w chorobie Parkinsona. Nie dotyczy to wyłącznie zaburzeń o charakterze

otępiennym. Przedmiotem intensywnych badań są także zaburzenia o niewielkim nasileniu, niemające bezpośredniego wpływu na życie codzienne chorego [8-13]. Uważa się bowiem, że nawet nieznaczne zaburzenia poznawcze stanowią integralną część PD [13]. Złożoność procesu neurodegeneracyjnego pozwala przypuszczać, że gruntowny wgląd w mechanizm powstawania zaburzeń poznawczych jest warunkiem koniecznym zrozumienia choroby Parkinsona. Szczególną rolę w procesie ewolucji poglądów na temat poznawczego aspektu PD pełni pojęcie łagodnych zaburzeń poznawczych [10-12, 14]. Po raz pierwszy terminu tego w odniesieniu do choroby Parkinsona użył Fernandez i wsp. [15] w 2005 roku. Według Fernandez i wsp. rozpoznanie MCI w PD powinno opierać się w równym stopniu na kryteriach klinicznych i psychometrycznych. Po drugie, należy uwzględnić kryteria prawdopodobnej idiopatycznej choroby Parkinsona. Po trzecie, ze względu na heterogeniczność demencji w chorobie Parkinsona trzeba wziąć pod uwagę trzy podtypy MCI (a-MCI, md-MCI, na-MCI). Fernandez i wsp. [9] zaproponowali pierwszą operacyjną definicję MCI w PD, opartą na takich kryteriach, aby umożliwiała ona wczesne wykrywanie i leczenie zaburzeń poznawczych oraz w konsekwencji poprawę funkcjonowania chorych. Wiadomo było już [16], że podgrupy pacjentów o różnych możliwościach poznawczych mogą zostać wyróżnione nawet we wczesnych stadiach choroby i że różnice te mogą odzwierciedlać odmienność leżących u ich podłoża procesów neuropatologicznych. Pokładano też nadzieję, że zwiększenie precyzji stosowanych kryteriów pozwoli lepiej odróżniać patologię z ciałami Lewy'ego od patologii podkorowej, przewidzieć kierunek zmian zaburzeń poznawczych, określić czynniki ryzyka dla tych zaburzeń i rozpoznać leżący u podstaw tych zmian mechanizm.

W okresie siedmiu lat od opublikowania pionierskiej pracy Fernandez i wsp. stworzono ostatecznie zadowalające kryteria łagodnych zaburzeń poznawczych w PD, które uznaje się za obowiązujące [12]. To ujednoczenie było odpowiedzią na niewspółmierność kryteriów i brak możliwości porównywania wyników uzyskiwanych w różnych badaniach (np. 18,9% do 38,2%, średnia 26,7%, wg przeglądu dokonanego przez Litvana i wsp. [11]). Z punktu widzenia klinicznego brak jednolitych kryteriów prowadzi do dezinformacji i uniemożliwia właściwą interpretację danych oraz utrudnia proces diagnozy [10-12]. Aktualne, w założeniu jednolite kryteria przedstawiono w tabeli 1 – *na następnej stronie*.

W rozpoznaniu choroby Parkinsona za najważniejszy przyjmuje się objaw spowolnienia ruchowego i dopiero w następnym kroku dopuszcza się możliwość wyboru jednego z trzech pozostałych podstawowych objawów choroby. W odniesieniu do badań neuropsychologicznych rekomenduje się przedział 1,0-2,0 SD poniżej normy we wszystkich przypadkach. Podział Petersena na cztery podtypy zredukowano do dwóch (jednorodne vs niejednorodne). W celu zwiększenia wiarygodności stosuje się znaną metodę podwojenia próby psychometrycznej (wykonanie dwóch testów w każdym z pięciu obszarów poznawczych w wersji pełnej). Ze względów praktycznych dopuszcza się stosowanie wersji skróconej, w której bateria testów nie spełnia tego warunku (mniej niż dwa testy w każdym z pięciu obszarów lub ocena mniejszej liczby obszarów poznawczych).

Tabela 1. **Diagnostyczne kryteria łagodnych zaburzeń poznawczych w PD według *Movement Disorder Society Task Force Guidelines* [12]**

<p>I Kryteria kwalifikujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rozpoznanie choroby Parkinsona w oparciu o <i>UK PD Brain Bank Criteria</i> [17,18] • Stopniowe pogorszenie zdolności poznawczych w rozpoznanej chorobie Parkinsona, potwierdzone albo przez pacjenta, albo przez osobę trzecią lub stwierdzone przez klinicystę • Deficyty poznawcze potwierdzone formalnymi testami neuropsychologicznymi lub skalą do oceny ogólnych zaburzeń poznawczych (szczegóły w sekcji III) • Deficyty poznawcze niezakłócające istotnie niezależności funkcjonowania (dopuszczalne są jednak drobne trudności przy wykonywaniu złożonych zadań) <p>II Kryteria wykluczające:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rozpoznanie otępienia w chorobie Parkinsona w oparciu o kryteria zaproponowane przez <i>MDS Task Force</i> • Wyjaśnienie zaburzeń poznawczych innymi ważnymi przyczynami (np. zespół majaczeniowy, udar mózgu, duża depresja, zaburzenia metaboliczne, efekty uboczne działania leków, urazy głowy) • Inne współwystępujące z chorobą Parkinsona stany chorobowe (np. zaburzenia motoryczne lub nasilone zaburzenia lękowe, depresja, nadmierna senność w ciągu dnia lub psychozy), takie, które w opinii klinicysty istotnie wpływają na wykonanie testów poznawczych <p>III Ścisłe wytyczne w rozpoznawaniu <i>PD-MCI</i> (Poziom I i Poziom II)</p> <p>A Poziom I (wersja skrócona)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obniżony wynik w ogólnej skali zaburzeń poznawczych zaakceptowanej do użycia w chorobie Parkinsona lub • Pogorszenie przynajmniej w dwóch testach, jeśli stosowana jest skrócona bateria testów neuropsychologicznych (tj. bateria zawiera mniej niż dwa testy dla każdego z pięciu obszarów poznawczych albo przebadanych zostało mniej niż pięć obszarów poznawczych) <p>B. Poziom II (wersja rozszerzona)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bateria neuropsychologiczna, która zawiera dwa testy dla każdego z pięciu obszarów poznawczych (tj. uwaga i pamięć operacyjna, funkcje wykonawcze, język, pamięć i funkcje wzrokowo-przestrzenne) • Obniżony wynik przynajmniej w dwóch testach neuropsychologicznych (albo w dwóch testach badających jeden obszar poznawczy albo w jednym teście badającym dwa różne obszary poznawcze) • Za obniżony wynik w testach psychologicznych można przyjąć: <ul style="list-style-type: none"> – Wynik niższy w przybliżeniu od właściwej normy o 1 do 2 odchyżeń standardowych – Istotne pogorszenie w serii testów poznawczych lub – Istotne pogorszenie w stosunku do szacowanego poziomu przedchorobowego <p>IV Klasyfikacja podtypów w <i>PD-MCI</i> (opcjonalnie, wymagane wykonanie dwóch testów dla każdego z pięciu obszarów poznawczych, zalecany w szczególności dla celów badawczych)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jednorodne <i>MCI (PD-MCI single-domain)</i> – obniżony wynik w dwóch testach dla jednego obszaru poznawczego (należy określić obszar poznawczy), brak pogorszenia w innych obszarach albo • Niejednorodne <i>MCI (PD-MCI multiple-domain)</i> – obniżony wynik w dwóch lub więcej obszarach zmierzone przynajmniej jednym testem (należy określić obszary poznawcze)

Zaletą aktualnych kryteriów MCI jest dołączenie do wytycznych propozycji narzędzi neuropsychologicznych. W przypadku wersji skróconej przedstawiono listę testów przesiewowych do oceny ogólnego funkcjonowania poznawczego (Montreal Test do Oceny Funkcji Poznawczych, *Montreal Cognitive Assessment*, MoCA; Skala Oceny Funkcji Poznawczych w chorobie Parkinsona, *Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale*, PD-CRS; Skale wskaźników zaburzeń poznawczych, *Scales for Outcomes of Parkinson's disease-Cognition*, SCOPA-COG; Skala Oceny Otepienia Mattisa, *Mattis Dementia Rating Scale*, MDRS) i dwa testy do oceny inteligencji przedchorobowej (Narodowy Test Czytania dla Dorosłych *National Adult Reading Test*, NART; Test Czytania dla Dorosłych Wechslera, *Wechsler Test of Adult Reading*, WTAR – oba niestety niedostępne w Polsce). Natomiast dla wersji pełnej rekomendowano szczegółowy zestaw testów neuropsychologicznych, który zaprezentowano w tabeli 2.

Tabela 2. Lista testów neuropsychologicznych zalecanych w diagnostyce PD-MCI przez *Movement Disorder Society Task Force* (znormalizowane lub dostępne odpowiedniki polskie podano kursywą)

Obszary poznawcze	Testy neuropsychologiczne	Szacowany czas wykonania (min.)
Pamięć operacyjna	Porządkowanie cyfr/liter z WAIS-IV	5
	Podtest Kodowanie z WAIS-IV lub wcześniejsze wersje; albo inne zastępcze testy pisemne czy też słowne: <i>Podtest Symbole Cyfr z WAIS-R (PL)*</i>	5
	Test Łączenia Punktów, TMT	5 do 10
	Test Powtarzania Cyfr Wzpak lub Porządkowanie Cyfr: <i>Test Powtarzania Cyfr Wzpak*</i>	5
	Test Kolorowych Słów Stroopa	5 do 10
Funkcje wykonawcze	Test Sortowania Kart z Wisconsin (WCST) lub zmodyfikowana wersja Nelsona: <i>WCST*</i>	15
	Test Wieży Londyńskiej np. wersja opracowana na Uniwersytecie Drexel lub komputerowa wersja Testu Wieży Londyńskiej (Stockings of Cambridge)	10 do 15
	Test Fluencji Słownej: fonologiczna (COWAT) albo podobne; fluencja kategoryalna (zwierzęta, supermarket lub podobne), lub zadanie ze zmianą kategorii w wersji standaryzowanej; 10-punktowy Test Rysowania Zegara Użycie dwóch zbyt podobnych do siebie testów, np. fluencji fonologicznej i kategoryalnej nie spełnia wytycznych dla MCI w PD	5
Język	Podtest Podobieństwa z WAIS-IV lub wersja wcześniejsza: <i>WAIS-R (PL)*</i>	10 do 15
	Testy Nazywania, np. Graded Naming Test, Bostoński Test Nazywania lub inne	5 do 15

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Pamięć	Testy Werbalnego Uczenia się z odroczonym przypomnieniem i rozpoznawaniem materiału słownego, np. AVLT, CVLT, Test Uczenia się Materiału Werbalnego Hopkinsa (HVL), Test Selektywnego Przypominania (Selective Reminding Test): CVLT*	10
	Próby zapamiętywania opowiadań z odroczonym przypomnieniem, np. Podtest Pamięci Logicznej z WMS-IV lub wcześniejsza wersja; Podtest Przypominania Akapitów z Behawioralnego Testu Pamięci Rivermead: zmodyfikowane <i>Opowiadanie z Zeszytów Łuckiego, Pamięć Logiczna z WMS-IV w adaptacji prof. M. Pąchalskiej i dr M. Lipowskiej, Opowiadania ze Skali Choynowskiego</i>	10 do 15
	Krótki Test Pamięci Wzrokowo-Przestrzennej – wersja zrewidowana, BVMT-R	10 do 15
Funkcje wzrokowo-przestrzenne	Test Oceny Nachylenia Linii Bentona	5 do 10
	Test syntezy wzrokowo-przestrzennej Hoopera (VOT)	10
	Test Kopiowania Zegara (np. Royall's Clox)	5

*Normalizacja polska

Twórcy kryteriów PD-MCI przestrzegają przed używaniem dwóch zbyt podobnych do siebie testów (np. dwóch list uczenia się lub dwóch prób zapamiętywania opowiadań) w celu spełnienia wymaganego kryterium, zgodnie z którym do oceny zaburzenia nie wystarczy pomiar jednym testem. Podobnie wysoko skorelowane wyniki pochodzące z dwóch różnych prób tego samego testu (np. bezpośrednie i odroczone przypomnienie) nie powinny być traktowane jako spełniające warunek obecności zaburzenia w dwóch testach [12].

Rozumiejąc intencje autorów nie sposób jednak nie zauważyć, że w praktyce badawczej rozstrzygnięcie problemu podobieństwa testów może zakłócić prawidłowy przebieg diagnozy. Z tego względu wydaje się, że lepszym rozwiązaniem byłoby zaproponowanie par testów, które różniłyby się w istotny sposób. Tym samym problem podobieństwa testów i skorelowania wyników podtestów nie utrudniałby i tak złożonego procesu rozpoznania PD-MCI. Ponadto, podanie przez *MDS Task Force* listy przykładowych testów neuropsychologicznych i sformułowanie szczegółowych wytycznych, nie spełnia podstawowego warunku rzetelnej diagnozy, jakim jest dysponowanie w badaniach i praktyce klinicznej jednorodną, rutynową, ściśle określoną baterią testów [19]. Można też spotkać krytyczne uwagi dotyczące wielkości przedziału odchylenia standardowego (1 do 2 SD), co może utrudniać unifikację i możliwość porównywania wyników [20]. Bardziej szczegółową niepozabawioną krytyki analizę przeprowadzili Marras i wsp. [21]. Zauważyli oni trzy słabe strony. Po pierwsze, uwzględnienie poziomu przedchorobowego dramatycznie zawiąza ilość osób zaklasyfikowanych do grupy PD-MCI (z 33% bez uwzględnienia tego kryterium do 79% z jego zastosowaniem). Co więcej, autorzy uważają, że wartość ta jest niedoszacowana, gdyż stosowane kryteria pomniejszają znaczenie poziomu przedchorobowej inteligencji.

Po drugie, po wyeliminowaniu warunku subiektywnych skarg pacjenta procent osób z rozpoznaniem PD-MCI wzrasta z 33% do 41%. Po trzecie wreszcie, w przypadku badanej przez autorów próby uzyskane wyniki nie różnicowały podtypów PD-MCI [93% PD-MCI stanowili chorzy z niejednorodnym MCI (md-MCI)].

Kryteria diagnostyczne PD-MCI – punkt zwrotny w rozwoju badań nad chorobą Parkinsona?

Ustalenie jednolitych kryteriów dla łagodnych zaburzeń poznawczych stanowi niewątpliwie przełom i stwarza warunki dla przyszłych badań, których celem jest zrozumienie przebiegu choroby Parkinsona w okresie między pojawieniem się pierwszych oznak pogorszenia funkcjonowania poznawczego a wystąpieniem otępienia. Z punktu widzenia klinicznego oznacza to poszukiwanie obiektywnych i podstawowych aspektów biologicznych MCI w chorobie Parkinsona (np. patologia, genetyka, anatomia funkcjonalna), które uruchamiają proces nieodwracalnych zmian w mózgu, powodujących obserwowane deficyty poznawcze [9]. Deficyty poznawcze w PD są przypisywane neurochemicznym zmianom w układzie dopaminergicznym, cholinergicznym i innych systemach neuroprzekaźników oraz zmianom neuropatologicznym pod postacią ciał i neurytów Lewy'ego, blaszkom amyloidowym i neurofibrylarnym oraz zmianom niedokrwinnym w okolicach korowych oraz układzie limbicznym. Zastosowanie typowego dla choroby Alzheimera wzorca atrofii mózgu w obrazach rezonansu magnetycznego u pacjentów z PD potwierdza obecność zaników kory mózgu okolic hipokampa i obszarów ciemieniowo-skroniowych, które poprzedzają wystąpienie zaburzeń poznawczych u pacjentów z chorobą Parkinsona [22]. Obecność MCI jest związana z wyższym poziomem zmian korowych (zwiększona atrofia kory okolic potylicznych, lewej okolicy skroniowej oraz płatów czołowych) w grupie pacjentów z PD, u których przeprowadzono anatomiczne obrazowanie techniką rezonansu magnetycznego [23]. Dane dotyczące zmian neuropatologicznych w PD-MCI nie są pełne. Obserwuje się typowe ciała i neuryty Lewy'ego w obrębie pnia mózgu, depozyty amyloidu oraz przebyte zmiany niedokrwienne [24]. Zarówno w PD, jak i MCI bez objawów PD obserwuje się niejednorodne zmiany neuropatologiczne, chociaż zmiany typu alzheimerowskiego są najbardziej typowe, występują też zmiany niedokrwienne oraz mieszana patologia [11]. Analizowano wpływ różnych czynników genetycznych na rozwój zaburzeń poznawczych wśród pacjentów z PD [czynniki regulujące oddziaływanie dopaminy, białko tau (MAPT)], jak również klasyczne geny związane z rozwojem monogenowych postaci PD. Brak jest jednoznacznego wpływu polimorfizmu genu enzymu katecholo-tleno-metylotransferazy (COMT) na rozwój zaburzeń poznawczych wśród pacjentów z chorobą Parkinsona, natomiast haplotyp H1/H1 genu białka MAPT jest związany z większym ryzykiem rozwoju otępienia wśród chorych z PD [10]. Zarówno mutacje punktowe, jak i multiplikacje genu *SNCA* są powiązane z występowaniem zaburzeń poznawczych w PD [25]. Również mutacje punktowe w genie *GBA* mogą być niezależnym czynnikiem ryzyka dla występowania deficytów poznawczych u pacjentów z PD [26]. Z drugiej strony u chorych z mutacjami w genie *PARK 2* zaburzenia poznawcze są rzadkie [27].

Mimo postępu w badaniach biomarkerów w PD-MCI, ich włączenie nie jest rekomendowane przez autorów wytycznych [12]. Są oni zdania, że jak na razie najskuteczniejszą metodą diagnostyczną jest rzetelna, choć być może czasochłonna i wymagająca kompetencji, ocena neuropsychologiczna. W warunkach polskich spełnienie wymogów określonych przez szczegółowe instrukcje napotyka na trudności związane z brakiem testów neuropsychologicznych mające ściśle określone normy. W konsekwencji precyzyjna ocena odchylenia standardowego w wielu przypadkach jest niemożliwa. Istota proponowanej procedury badań nie sprowadza się jednak do szczegółowych obliczeń (proponowany przedział 1,0-2,0 SD poniżej normy i tak wprowadza dużą dowolność interpretacji), ale polega na połączeniu doświadczenia diagnostycznego z rezultatami z prób klinicznych. Zakłada się przy tym oczywiście, że wybór i szerokie spektrum narzędzi badawczych pozwoli na właściwą ocenę stanu pacjenta mimo braku polskich norm.

Warto w tym miejscu zaznaczyć, że nie ma większych rozbieżności między propozycją autorów *MDS Task Force* a obowiązującymi kryteriami łagodnych zaburzeń poznawczych w chorobie Parkinsona w najnowszej klasyfikacji DSM-5 [28]. Kategoria łagodnych zaburzeń neuropoznawczych (*mild NCD*), będąca odpowiednikiem MCI, ma status kategorii klinicznej 331.83 (G31.84) i obejmuje kilkanaście różnych schorzeń (m.in. chorobę Parkinsona) powodujących dysfunkcje poznawcze. W DSM-5 zwraca się uwagę na arbitralność granic między normą a łagodnymi zaburzeniami oraz między zaburzeniami łagodnymi i znacznymi (otępienie w DSM-5 zastąpiono określeniem *major NCD*). Zaleca się stosowanie wystandaryzowanych testów neuropsychologicznych, a w przypadku ich braku – innych ilościowych metod klinicznych. W porównaniu do DSM-IV [29], gdzie łagodnym zaburzeniom neuropoznawczym poświęcono niewiele miejsca (zaklasyfikowane zostały jako zaburzenia poznawcze nieopisane gdzie indziej (294.9)), nastąpiły więc istotne zmiany. Co więcej, nie podtrzymano wytycznych umieszczonych w dodatku B DSM-IV, w którym sugerowano ostrzejsze kryteria dla *mild NCD*. Warto przypomnieć, że kryteria badawcze wymagały stwierdzenia zaburzeń przynajmniej dwóch obszarów poznawczych. Ponadto, warunkiem koniecznym było widoczne obniżenie poziomu funkcjonowania społecznego pacjenta. W dodatku wymagano jeszcze potwierdzenia obserwowanych zaburzeń obecnością patologii w diagnostyce laboratoryjnej. Można więc powiedzieć, że mimo innej nazwy koncepcja PD-MCI sugerowana przez DSM-5 nie różni się w istocie od proponowanej przez *MDS Task Force*, za to różni się bardzo od tej proponowanej w DSM-IV. Jeśli chodzi o klasyfikację ICD-10 [30] to występuje tam termin „łagodne zaburzenia procesów poznawczych” (F06.7), którego kryteria obejmują objawy o charakterze tymczasowym. W związku z niewyraźnym określeniem granic tej kategorii diagnostycznej (F06.7), używa się tego rozpoznania zastępczo w miejsce łagodnych zaburzeń poznawczych.

Podsumowując, w ostatnich kilkunastu latach nastąpiły znaczące zmiany w rozumieniu zaburzeń poznawczych towarzyszących chorobom neurodegeneracyjnym, a w szczególności chorobie Parkinsona. Postęp jest widoczny i budzi nadzieję, że połączenie różnych metod diagnostycznych, w tym także diagnostyki neuropsychologicznej doprowadzi do wykrywania deficytów poznawczych we wczesnych stadiach choroby, co umożliwi zarówno lepsze poznanie mechanizmu ich powstawania, jak

i poprawę jakości życia chorych. To, czy cel ten zostanie zrealizowany zależy w dużej mierze od sposobu, w jaki nowo powstałe wytyczne zostaną wprowadzone do praktyki badawczej i klinicznej.

Opis przypadku

Uwagi wstępne: Poniżej przedstawiono wyniki badania neuropsychologicznego, które przeprowadzono i zanalizowano w oparciu o wytyczne *MDS Task Force* (poziom II). Należy podkreślić, że polska normalizacja jest dostępna tylko dla niektórych spośród testów rekomendowanych przez *MDS Task Force*, więc tylko w przypadku tych kilku zadań można było zastosować definicję obniżenia o 1 do 2 SD od właściwej normy. W pozostałych przypadkach możliwe było jedynie zastosowanie dostępnych w Polsce prób klinicznych oceniających poszczególne funkcje poznawcze (a nie testów w rozumieniu psychometrycznym). Interpretacja poziomu ich wykonania została dokonana w odniesieniu do szacowanego poziomu funkcjonowania przedchorobowego.

W ramach oceny funkcji wzrokowo-przestrzennych, oprócz rekomendowanych Testu Royall's Clox i Testu Hoopera (który nie jest ogólnie dostępny w Polsce), wykonano powszechnie stosowany Test Figury Złożonej Reya. TFZR może być nieużyteczny u pacjentów z dużym nasileniem drżenia czy sztywności, jednak w przypadku opisywanego badanego nasilenie ruchowych objawów choroby nie utrudniało istotnie wykonania tego zadania;

Wywiad: 62-letni pacjent, z wykształceniem średnim, technicznym (13 lat edukacji), u którego 2 lata wcześniej pojawiły się pierwsze objawy PD w postaci drżenia lewej ręki. W chwili badania pacjent przyjmował lewodopę w dawce 4x200 mg, zaawansowanie choroby oceniane w skali Hoehn & Yahr wynosiło 1,5 w stanie on i 2,5 w stanie off. Pacjent zgłaszał skargi na obniżenie sprawności poznawczej, w tym pamięci. Do momentu zdiagnozowania PD pacjent nie był leczony psychiatrycznie i neurologicznie. W trakcie badania nie stwierdzono u niego istotnego nasilenia objawów depresyjnych, co potwierdził wynik w skali BDI-II=6 pkt.

Badanie neuropsychologiczne

Testy przesiewowe

MMSE (*Krótką Skala Oceny Stanu Psychicznego*)=29 pkt; MoCA (*Montreal'ski Test do Oceny Funkcji Poznawczych*)=26 pkt. Wyniki w obu skalach nie wskazują na istotne obniżenie funkcji poznawczych, jednak w przypadku rekomendowanego do diagnozy przesiewowej w PD testu MoCA uzyskana przez pacjenta liczba punktów odpowiada punktowi odcięcia.

Pamięć epizodyczna

CVLT (*Kalifornijski Test Uczenia się Językowego*): krzywa uczenia się lista A: 7 (sten 6),7,8,8,11 (sten 6) Σ 41 (sten 5); Lista B=4 (sten 4)

Lista A Odtwarzanie Swobodne po Krótkim Odroczeniu=7 (sten 4)
 Lista A Odtwarzanie z Pomocą po Krótkim Odroczeniu=9 (sten 4)
 Lista A Odtwarzanie Swobodne po Długim Odroczeniu=7 (sten 4)
 Lista A Odtwarzanie z Pomocą po Długim Odroczeniu=10 (sten 5)
 Perseweracje=7 (sten 4)
 Wtrącenia w odtwarzaniu swobodnym=6 (sten 4)
 Wtrącenia w odtwarzaniu z pomocą=3 (sten 4)
 Rozpoznawanie trafione ogółem=16 (sten 10)
 Błędne rozpoznania=2 (sten 5)

Poziom wykonania testu mieści się w granicach niskich wyników przeciętnych (w obszarze do -1 SD). Zwraca uwagę jednak względnie obniżona efektywność odtwarzania swobodnego po dystrakcji i po odroczeniu: z 11 wyuczonych słów pacjent odtwarza 7, istotność tej różnicy potwierdza porównanie wyników w stenach (odpowiednio 6 i 4 sten). Ponadto warto zauważyć relatywnie podwyższoną liczbę perseweracji i wtrąceń (choć wyniki stenowe pozostają w dolnym zakresie -1SD) oraz brak efektywnego stosowania strategii porządkowania materiału (pacjent nie posługiwał się spontanicznie kategoriami „owoce” i „narzędzia” podczas uczenia się). Ponadto obecny jest niewielki efekt interferencji proaktywnej (lista B). Zauważalne jest też dyskretne obniżenie różnicowania w rozpoznawaniu.

Uzyskane wyniki wskazują na obniżenie procesów pamięciowych, prawdopodobnie wtórne do zaburzonej kontroli wykonawczej oraz deficytów pamięci operacyjnej zaangażowanych w sprawne kodowanie i wydobywanie materiału werbalnego. Skutkuje to obniżeniem efektywności procesów pamięci epizodycznej, jednak bez głębokich deficytów w zakresie przyswajania (krzywa uczenia pozostaje rosnąca) i przy zachowanej trwałości śladu pamięciowego. Osłabienie sprawności pamięci epizodycznej potwierdzają wyniki w zadaniu polegającym na uczeniu i odtwarzaniu krótkiego opowiadania.

Przyswajanie materiału logicznego (zmodyfikowane opowiadanie z Zeszytów Łuckiego – wersja zaczerpnięta z nieopublikowanej pracy doktorskiej dr Anny Barczak [31]). Odtwarzanie bezpośrednie: 11 odtworzonych z 21 elementów historyjki, z częściową zmianą treści. Odtwarzanie po 20 min: 8 odtworzonych elementów z 21, jednak z uzupełnianiem luk pamięciowych treścią spoza próby klinicznej. Zarówno poziom przyswajania, jak i odtwarzania – nieco poniżej poziomu oczekiwanego.

Pamięć operacyjna

Powtarzanie Cyfr Wprost (zakres) =5; Wspak (zakres) =4.

Wynik mieści się w dolnych granicach normy.

Test Łączenia Punktów część A=52s; Test Łączenia Punktów część B=141s; 1 błąd;
 B-A=89; B/A=2,71

Wyniki wskazują na spowolnienie psychoruchowe, wskaźnik B/A wskazuje na obniżenie sprawności przetwarzania informacji w pamięci operacyjnej.

Funkcje językowe

Podtest Podobieństwa z WAIS-R: WS=11; WP=10; Wynik przeciętny.
Próby Nazywania=17+/21 (+3 błędy spontanicznie poprawione).
Gotowość słowa jest tylko dyskretnie osłabiona, bez wyraźnych deficytów.

Funkcje wykonawcze

Próby fluencji słownej: zwierzęta=22/1 min; owoce i warzywa=18/1min; litera P=9/1min; litera K=12/1 min.

Wynik poniżej oczekiwanego w zakresie kategorii formalnych, kategorie semantyczne – wyniki w granicach oczekiwanych, co wskazuje na osłabienie kontroli wykonawczej (próby fluencji fonologicznej wymagają generowania większej liczby strategii).

WCST (*Test Sortowania Kart z Wisconsin*): Liczba Zaliczonych Kategorii=0 (<16 centyla); Liczba Błędów Ogółem=88 (12 centyl); Liczba Odpowiedzi Perseweracyjnych=106 (5 centyl); Liczba Błędów Perseweracyjnych=78 (5 centyl); Procent Odpowiedzi Pojęciowych=3,9% (centyl 1).

Wszystkie wskaźniki znacznie poniżej oczekiwanych, potwierdzają głębokie deficyty w zakresie przetrzutności uwagi i zdolności do zmiany nastawienia poznawczego w odpowiedzi na informację zwrotną.

Funkcje wzrokowo-przestrzenne

VOT (*Test Wzrokowej Organizacji Hoopera*): Pacjent rozpoznał nieprawidłowo lub nie podjął próby nazwania 12 z 30 obrazków. W dwóch przypadkach rozpoznanie było częściowo prawidłowe.

TFZR (*Test Figury Złożonej Reya-Osterrietha*): Kopia-wynik surowy=26 pkt. Widoczne liczne błędy wskazujące na zaburzenia syntezy i analizy wzrokowo-przestrzennej, np.: dolny krzyż (element 17) jest jednocześnie dolnym bokiem dużego prostokąta (el. 2). Boczny trójkąt (el. 13) nie jest symetryczny i przesunięty względem dużego prostokąta (el. 2).

Test Rysowania Zegara Clox wg Royalla: W samodzielnie wykonanej próbie widoczne niewielkie trudności w równomiernym rozmieszczeniu cyfr na tarczy, nieobecne w kopii.

We wszystkich trzech zadaniach widoczne były zaburzenia analizy i syntezy wzrokowo-przestrzennej: dyskretne w zadaniu najprostszym (Clox) bardziej widoczne w zadaniach trudniejszych (VOT i TFZR).

Podsumowanie

Badanie neuropsychologiczne ujawniło deficyty funkcji wykonawczych, obniżenie sprawności pamięci operacyjnej oraz zaburzenia funkcji wzrokowo-przestrzennych. Dodatkowo obecne było osłabienie pamięci epizodycznej, względnie mniej nasilone,

częściowo wtórne do zaburzeń kontroli wykonawczej i obniżenia sprawności przetwarzania informacji. Głębokość i profil obserwowanych zaburzeń umożliwia rozpoznanie niejednorodnego PD-MCI (*multiple-domain*).

Piśmiennictwo

1. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Franssen ESE, Kluger A, Mir P. i wsp. *Stage-specific behavioral, cognitive, and in vivo changes in community residing subjects with age-associated memory impairment (AAMI) and primary degenerative dementia of the Alzheimer type*. Drug Dev. Res. 1988; 15: 101–114.
2. Golomb J, Kluger A, Ferris SH. *Mild cognitive impairment: historical development and summary of research*. Dialogues Clin Neurosci. 2004; 6(4): 351–67.
3. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ i wsp. *Mild cognitive impairment: ten years later*. Arch. Neurol. 2004; 66(12): 1447–1455.
4. Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. *Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia*. Neurology 1991; 41: 1006–1009.
5. Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ i wsp. *Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals*. JAMA 1995; 273: 1274–1278.
6. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV i wsp. *Current concepts in mild cognitive impairment*. Arch. Neurol. 2001; 58(12): 1985–1992.
7. Petersen RC. *Mild cognitive impairment as a diagnostic entity*. J. Intern. Med. 2004; 256(3): 183–194.
8. Caviness JN, Driver-Dunckley E, Connor DJ, Sabbagh MN, Hentz JG, Noble B i wsp. *Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease*. Mov. Disord. 2007; 22(9): 1272–7.
9. Fernandez HH, Crucian GP, Okun MS, Price CC, Bowers D. *Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: the challenge and the promise*. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2005; 1(1): 37–50.
10. Goldman JG, Litvan I. *Mild cognitive impairment in Parkinson's disease*. Minerva Med. 2011; 102(6): 441–459.
11. Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B i wsp. *MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI*. Mov. Disord. 2011; 26(10): 1814–1824.
12. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC i wsp. *Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines*. Mov. Disord. 2012; 27(3): 349–356.
13. Meireles J, Massano J. *Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: clinical features, diagnosis, and management*. Front. Neurol. 2012; 3: 88.
14. Dalrymple-Alford JC, Livingston L, MacAskill MR, Graham C, Melzer TR, Porter RJ i wsp. *Characterizing mild cognitive impairment in Parkinson's disease*. Mov. Disord. 2011; 26(4): 629–636.
15. Troster AI. *MCI in Lewy Body Disorders: Definition, Frequency, Progression and Differentiation from Other MCI*. www.alzforum.org/res/for/vir/miami/presentations/troster_miami09.ppt (dostęp 14.03.2014)
16. Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. *The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study*. Brain 2004; 127(3): 550–560.
17. Gibb WRG, Lees AJ. *The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1988; 51(6): 745–752.

18. Opala G. *Różnicowanie zespołów parkinsonowskich*. Neurol. Neurochir. Pol. 2005; 39(4; supl. 3): 579–583.
19. Biundo R, Weis L, Pilleri M, Facchini S, Formento-Dojot P, Vallelunga A i wsp. *Diagnostic and screening power of neuropsychological testing in detecting mild cognitive impairment in Parkinson's disease*. Neural. Transm. 2013; 120(4): 627–633.
20. Burn DJ, Barker RA. *Mild cognitive impairment in Parkinson's disease millstone or milestone?* Pract. Neurol. 2013; 13(2): 68–69.
21. Marras C, Armstrong MJ, Meaney CA, Fox S, Rothberg B, Reginold W i wsp. *Measuring mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease*. Mov. Disord. 2013; 28(5): 626–633.
22. Weintraub D, Dietz N, Duda JE, Wolk DA, Doshi J, Xie SX i wsp. *Alzheimer's disease pattern of brain atrophy predicts cognitive decline in Parkinson's disease*. Brain 2012; 135:170–180.
23. Hanganu A, Bedetti C, Jubault T, Gagnon JF, Mejia-Constain B, Degroot C i wsp. *Mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease is associated with increased cortical degeneration*. Mov. Disord. 2013; 28(10): 1360–1369.
24. Jellinger KA. *Mild cognitive impairment in Parkinson disease: heterogenous mechanisms*. J. Neural. Transm. 2013; 120(1):157–167.
25. Hoffman-Zacharska D, Kozirowski D, Ross OA, Milewski M, Poznański J, Jurek M i wsp. *Novel A18T and pA29S substitutions in α -synuclein may be associated with sporadic Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat. Disord. 2013; 19(11): 1057–1060.
26. Alcalay RN, Caccappolo E, Mejia-Santana H, Tang M, Rosado L, Orbe Reilly M i wsp. *Cognitive performance of GBA mutation carriers with early-onset PD: the CORE-PD study*. Neurology 2012; 78(18): 1434–1440.
27. Kozirowski D, Hoffman-Zacharska D, Sławek J, Szirkowiec W, Janik P, Bal J, Friedman A. *Low frequency of the PARK2 gene mutations in Polish patients with the early-onset form of Parkinson disease*. Parkinsonism Relat. Disord. 2010; 16(2): 136–138.
28. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
29. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*. Washington, DC: APA; 2000.
30. *Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych (rewizja dziesiąta). Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Opisy kliniczne i wskaźniki diagnostyczne*. Kraków–Warszawa: Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”, Instytut Psychiatrii i Neurologii; 1997.
31. Barczak AK. *Zastosowanie badań neuropsychologicznych i spektroskopii rezonansu magnetycznego do oceny przebiegu funkcji planowania i ich zaburzeń*. Niepublikowana praca doktorska. Warszawa: Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN; 2011.

Adres: Ilona Laskowska
Katedra Psychologii Poznawczej
Wyższa Szkoła Finansów i Zarządzania w Warszawie
01-030 Warszawa2waa, ul. Pawia 5

Otrzymano: 11.09.2013
Zrecenzowano: 23.10.2013
Otrzymano po poprawie: 15.11.2013
Przyjęto do druku: 4.02.2014

Już wkrótce
Psychiatria Polska
NR 3–2014

W następnym zeszycie *Psychiatrii Polskiej* między innymi następujące artykuły:

- *Wpływ objawów obsesyjno-kompulsyjnych na przebieg jądłowstrętu psychicznego*
Autorzy: Magda Błachno, Anita Bryńska, Celina Tomaszewicz-Libudziec, Gabriela Jagielska, Tomasz Srebnicki, Tomasz Wolańczyk
- *Profil rozumowania moralnego u osób z chorobą afektywną dwubiegunową*
Autorzy: Roksana Epa, Natalia Czyżowska, Dominik Dudek, Marcin Siwek, Józef Krzysztof Gierowski
- *Wpływ stosowania litu na czynność gruczołu tarczowego u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową*
Autorzy: Agnieszka Kraszewska, Maria Abramowicz, Maria Chłopocka-Woźniak, Jerzy Sowiński, Janusz Rybakowski
- *Związek polimorfizmu genu transportera serotoniny 5HTT z obrazem klinicznym u adolescentów z ADHD – podtyp mieszany (zaburzenia hiperkinetyczne) oraz u młodzieży wczesnie eksperymentującej z alkoholem*
Autorzy: Izabela Gorzkowska, Grzegorz Gorzkowski, Agnieszka Samocho-wiec, Aleksandra Suchanecka, Jerzy Samochowiec

Informacje na temat składania zamówień na prenumeratę, sposobu jej opłacenia oraz szczegółowy cennik wydawnictw znajdują Państwo na naszej stronie internetowej lub uzyskają, kontaktując się bezpośrednio z sekretariatem Komitetu:

31-138 Kraków, ul. Lenartowicza 14
tel. +48 (012) 633-12-03, lub tel/fax. (012) 633-40-67
www.psychiatriapolska.pl