

## Rokowanie w łagodnych zaburzeniach poznawczych

### Rates of progression in mild cognitive impairment

Leszek B i d z a n , Mariola Bidzan<sup>1</sup>

Z II Kliniki Chorób Psychiczych AM w Gdańsku  
Kierownik: dr hab. n. med. Z. Bidzan  
<sup>1</sup>Z Instytutu Psychologii Uniwersytetu Gdańskiego  
Dyrektor: dr hab. M. Plopa

#### Summary

**Aim:** The aim of the study which was based on a five year prospective scheme was the evaluation of progressive changes in persons with a diagnosed mild cognitive impairment (MCI).

**Method:** A result of 3 in the Global Deterioration Scale (Reisberg's criteria), allowed for mild cognitive impairment diagnosis. The CGI scale result in the 5<sup>th</sup> year of observation was the bases to divide the studied population into a group with a stable MCI course and a group with progressive symptoms.

**Result:** 41 persons finished the five years of observation, out of a total 46 chosen for the study. After 5 years, 26 persons had no changes in the CGI result, whilst 15 persons showed a worsening in their clinical picture. At the initial qualification to the study the two groups of patients did not differ in their psychiatric state. However differences in the ADAS- kog could be seen in the second measurement done after the first year of the observation. Amongst those persons who had a worsening above 1.68 in the first year of the observation, Alzheimer's disease could be diagnosed definitely more frequently in the further stages of the observation.

**Conclusions:** Evaluation of cognitive function impairment progression seems to be one of the most important diagnostic elements and should be included in the diagnostic criteria of MCI.

*Słowa klucze:* MCI, rokowanie

*Key words:* MCI, predictors of rates of progression

W ostatnim okresie coraz większe zainteresowanie wzbudzają stany związane z zaburzeniami funkcji poznawczych mieszczące się pomiędzy pełnoobjawowym otępieniem a normalnym starzeniem się. W przedziale tym mieści się prawdopodobnie kilka procesów, a mianowicie: związane z wiekiem osłabienie pamięci (age-associated memory impairment – AAMI), łagodne zaburzenia pamięci (mild cognitive impairment – MCI) oraz wczesne postacie zespołów otępiennych, przede wszystkim pierwotnie

zwyrodnieniowych.

Diagnostyka różnicowa tych stanów napotyka duże trudności. W niektórych badaniach wskazuje się, że aż 67% AAMI spełnia również kryteria MCI [1]. Właściwe rozpoznanie stanów związanych z zaburzeniami funkcji pamięci u osób w wieku podeszłym jest ważne z uwagi na ryzyko rozwoju u nich otępień. O ile AAMI traktowano we wcześniejszych badaniach jako stan utrwalony, który nie przechodzi w proces otępienny, o tyle MCI jest zaliczane zdecydowanie do czynników ryzyka rozwoju otępień typu Alzheimer [2]. Niektóre badania dowodzą, że w ciągu 3 – 4 lat u ponad 50% osób z rozpoznaniem MCI rozwinie się pełnoobjawowe otępienie. Zresztą niektóre nowsze badania, w tym badania własne, dowodzą, że również u osób wykazujących wprawdzie upośledzenie funkcji poznawczych, ale nie spełniające jeszcze kryteriów MCI, również jest bardziej prawdopodobny rozwój otępienia [3, 4]. Z drugiej jednak strony nie brakuje doniesień, w których kwestionuje się zaliczanie MCI do czynników ryzyka choroby Alzheimer [5]. W badaniach Wolfa i wsp. [6] większość spośród poddanych blisko trzyletniej obserwacji osób z rozpoznaniem MCI nie wykazywała pogorszenia w zakresie funkcji poznawczych. Dodatkowym utrudnieniem diagnostycznym jest brak ścisłych kryteriów dla MCI [7]. Pomimo porozumienia co do rozpoznawania MCI osiągniętego w ostatnich latach, nadal granice tej kategorii nie są wyraźnie zaznaczone [1]. Właściwe zidentyfikowanie osób z rozpoznaniem MCI, u których jest wysokie ryzyko rozwoju otępienia, stanowi kluczowy element w terapii choroby Alzheimer, która w chwili obecnej sprowadza się w najlepszym wypadku do hamowania rozwoju procesu [8].

Celem pracy opartej na pięcioletniej obserwacji była ocena stopnia progresji u osób z rozpoznaniem MCI.

### **Materiał i metoda**

Populacją wyjściową były wszystkie osoby ( $n = 345$ ) przebywające w dniu 1 lipca 1993 roku w dwóch trójmiejskich ośrodkach opiekuńczych. Badanych kwalifikowano według następujących kryteriów:

#### **Kryteria włączające**

- zgoda na udział w badaniu
- wiek powyżej 55 lat
- uzyskanie trzeciego (niewielkie upośledzenie funkcji poznawczych) stopnia w Global Deterioration Scale (GDS) wg Reisberga i wsp. [9]
- uzyskanie w badaniu za pomocą Mini Mental State Examination 24 i więcej punktów

#### **Kryteria wyłączające**

- rozpoznanie zespołu otępiennego niezależnie od etiologii
- uzyskanie w badaniu za pomocą skali MMSE (Mini Mental State Examination) wyniku poniżej 24 pkt.
- uzyskanie w badaniu za pomocą Skali Niedokrwiennej Hachinskiego 4 i więcej punktów
- obecność w chwili badania lub w wywiadzie jednej z następujących chorób: cho-

roby afektywnej, schizofrenii, alkoholizmu, uzależnienia od leków lub środków odurzających, padaczki, choroby Parkinsona, upośledzenia umysłowego, zaburzeń świadomości

- obecność w chwili badania zaburzeń świadomości, schorzenia narządu ruchu, wzroku i słuchu, istotnie utrudniających wykonywanie poleceń i procedur zawartych w stosowanych skalach klinicznych
- inne poważne schorzenia somatyczne, zwłaszcza w fazie dekompensacji
- odmowa udziału w badaniach w każdym okresie obserwacji.

Do badań włączono 46 osób. U wszystkich zakwalifikowanych przeprowadzono pełne badanie, za pomocą następujących skal:

- Do oceny nasilenia zaburzeń funkcji poznawczych użyto Alzheimer's Disease Assessment Scale – części kognitywnej (ADAS – kog) [10], oraz skali Mini Mental State Examination (MMSE) [11].

Mini Mental State Examination (MMSE) opublikowana w 1975 przez Folsteina i wsp. [11] służy do wstępnej oceny stanu funkcji poznawczych. Z uwagi na łatwość posługiwania się nią i krótki czas badania, jest przydatna w badaniach skryningowych. Składa się z następujących elementów podlegających ocenie: orientacji, zapamiętywania, uwagi i liczenia, przypomnienia, testu językowego, w którym niekiedy wyróżnia się jeszcze ocenę zdolności konstrukcyjnych. Osoba bez zaburzeń funkcji poznawczych może w badaniu MMSE uzyskać maksymalnie 30 pkt. Badania czułości i specyficzności skali wskazują na możliwość określenia wartości granicznej pomiędzy osobami zdrowymi a wymagającymi dalszej diagnozy w kierunku otępienia. Uzyskanie 23 lub mniej punktów w badaniu za pomocą skali MMSE może wskazywać na obecność zespołu otępiennego. Jakakolwiek wartość graniczna ma jednak dość względną wartość, chociażby z powodu wpływu poziomu wykształcenia na wynik w MMSE.

ADAS (Alzheimer's Disease Assessment Scale) to skala opracowana w 1984 roku przez W.G. Rosen, R.C. Mohs i K.L. Davis. Tworzy ją 21 itemów, które dzielą się na 11 itemów oceniających 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) oraz 10 itemów opisujących objawy niekognitywne (ADAS – beh.) (płaczliwość, obniżenie nastroju, koncentracja uwagi, współpraca przy badaniu, urojenia, halucynacje, eretyzm, pogorszenie aktywności motorycznej, drżenie, zmiany łaknienia). Ocena funkcji poznawczych opiera się na badaniu podmiotowym, wymagającym współpracy pacjenta, natomiast część druga oparta jest na obserwacji zarówno osoby badającej, jak i opiekunów pacjenta. Wynik części kognitywnej mieści się w zakresie 0–70 pkt, gdzie 0 oznacza brak jakichkolwiek trudności, a 70 głębokie otępienie. Jednak nawet osoby zdrowe przejawiają pewne trudności w wykonywaniu procedur skali, tak, że za wynik fizjologiczny uważa się uzyskanie dla części kognitywnej 5–10 punktów. ADAS jest czułym narzędziem, które uwidacznia nawet niewielkie zmiany w postępie choroby.

- Skale: Clinical Global Impression (baseline) i Clinical Global Improvement (badanie końcowe) (CGI) [12]

- Skala Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMDP) – część czwarta skali „Objawy psychopatologiczne” [13]

Skala AMDP (Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie), a właściwie system oceny psychiatrycznej został opracowany na podstawie tocących się od 1965 roku wielośrodkowych badań w krajach niemieckojęzycznych. Składa się z kilku części: anamneza I – dane demograficzne, anamneza II – wydarzenia życiowe, anamneza III – historia choroby psychicznej, objawy psychopatologiczne, objawy somatyczne. Główną zaletą skali, która zadecydowała o jej włączeniu do metod prowadzonych badań, jest możliwość bardzo dokładnego zapisu psychopatologii. Część czwarta skali: „Objawy psychopatologiczne” wyróżnia następujące elementy: zaburzenia intelektu, zaburzenia świadomości, zaburzenia orientacji, zaburzenia uwagi i pamięci, formalne zaburzenia myślenia, fobie i natręctwa, urojenia, zaburzenia postrzegania, zaburzenia „ego”, zaburzenia uczuciowości, zaburzenia napędu i motoryki, dobowe wahania zaburzeń, inne zaburzenia oraz inne objawy. W skład każdej kategorii wchodzi od kilku do kilkunastu jasno zdefiniowanych objawów, które podlegają pięciostopniowej kwantyfikacji: od 0 – objaw nie występuje, do 4 – ciężki stopień nasilenia. Dużym udogodnieniem jest możliwość analizy obrazu psychopatologicznego na podstawie zarówno grup objawów (kategorii), jak i pojedynczych objawów. W badaniach posługiwano się polską wersją skali opracowaną przez M. Rzewuską przy współudziale L. Welbela i K. Nurowskiej [13]. Ocena rzetelności i trafności wersji polskiej skali AMDP przeprowadzona przez Samodzielną Pracownię Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie przyniosła pozytywne wyniki, a nawet wykazano jej wyższość nad powszechnie stosowanym BPRS, polegającą zwłaszcza na dokładniejszym opisie symptomatyki.

Używając skali MMSE (Mini Mental State Examination), corocznie (w okresie maj–sierpień) badano osoby włączone do programu. Osoby, które uzyskały w badaniu MMSE mniej niż 24 punkty, poddawano badaniu psychiatrycznemu, które miało na celu rozpoznanie lub wykluczenie obecności zespołu otępiennego. W przypadku stwierdzenia zespołu otępiennego przeprowadzono dalsze badania, w tym laboratoryjne, zmierzające do ustalenia etiologii procesu. Rozpoznanie otępienia typu Alzheimera stawiano zawsze na podstawie kryteriów DSM. Przy czym, podczas kwalifikacji do badań i w pierwszym roku badań opierano się na kryteriach DSM–III R [14], a w latach następnych stawiano rozpoznania wg DSM IV [15]. Osoby, u których rozpoznano w trakcie obserwacji zespoły otępienne inne niż pierwotnie zwyrodnieniowe, lub wobec których pojawiły się wątpliwości diagnostyczne, wykluczono z badań. Zgodnie z kryteriami DSM otępienie typu Alzheimera rozpoznawano na podstawie badania klinicznego, jak i badań dodatkowych. Z badań dodatkowych za niezbędne w procesie diagnostycznym uznano wykonanie tomografii komputerowej głowy 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 przypadku obecności objawów klinicznych lub odchyłeń w badaniach laboratoryjnych mogących

sugerować niedobór witaminy B12 lub dysfunkcje gruczołu tarczowego wykonano dodatkowo oznaczenie poziomu witaminy B12 lub tyroksyny i trójiodotyroniny. Dodatkowo w trakcie postępowania zmierzającego do ustalenia etiologii rozpoznanych w trakcie badań zespołów otępiennych wykonywano badanie za pomocą Skali Niedokrwiennej Hachinskiego i wsp. Uzyskany wynik równy lub wyższy od 4 punktów był podstawą do wyłączenia z badań.

Obserwację prowadzono przez pięć kolejnych lat. Każde badanie było poprzedzone krótką (około 15-minutową) rozmową na tematy bytowe, która miała na celu redukcję napięcia emocjonalnego u pacjenta. Badanie za pomocą ADAS – kog, AMDP i GDS wykonywane było każdorazowo przez specjalistę psychiatrę, natomiast pracownicy socjalni i personel pielęgniarski, zatrudnieni w ośrodkach opiekuńczych, gdzie zamieszkiwały osoby badane, samodzielnie wykonywali MMSE oraz byli źródłem informacji o badanych, niezbędnych dla wykonania skal AMDP. Przed przystąpieniem do właściwego programu zorganizowano dla personelu uczestniczącego w ocenie badanych szkolenie w zakresie stosowania skal klinicznych, a następnie wykonano badanie pilotażowe w grupie 20 osób zarówno otępiiałych, jak i bez procesu otępiennego. Po przeprowadzeniu badania pilotażowego omówiono trudności związane z przyjętą procedurą badawczą.

Do weryfikacji statystycznej otrzymanych wyników zastosowano testy parametryczne (t dla dwóch średnich niezależnych). Dla wszystkich stosowanych 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.

## Wyniki

Pięcioletni okres obserwacji ukończyło 41 osób. Po pięciu latach, na podstawie CGI nie stwierdzono zmian u 26 osób, natomiast 15 osób wykazywało pogorszenie w ogólnym obrazie klinicznym. Wynik badania za pomocą skali CGI w piątym roku obserwacji był podstawą do podzielenia badanej populacji na grupę o stabilnym przebiegu MCI (grupa MCI – S) i grupę wykazującą progresję objawów (grupa MCI – P).

Jak pokazuje tabela 1, nie notowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wieku oraz poziomu zaburzeń funkcji poznawczych ocenionego na podstawie ADAS – kog i MMSE na początku obserwacji. Różnice w badaniu za pomocą ADAS – kog ujawniły się w powtórным badaniu, przeprowadzonym po pierwszym roku obserwacji, natomiast dla skali MMSE w grupach MCI – S i MCI – P odmienne wyniki zanotowano dopiero w piątym roku obserwacji. Różnice uzyskane w badaniach za pomocą ADAS – kog i MMSE na początku obserwacji i po roku dodatkowo obrazuje rys. 1.

Grup osób o stabilnym przebiegu (MCI – S) i przejawiających progresję zaburzeń (MCI – P) nie różnicował również stan psychiczny w momencie kwalifikacji do badań, ani wybrane czynniki, które we wcześniej prowadzonych badaniach uznano za czynniki ryzyka choroby Alzheimera, co uwidoczniło w tabelach 2 i 3.

Tabela 4 oparta jest na podziale badanej grupy osób pod względem progresji za-

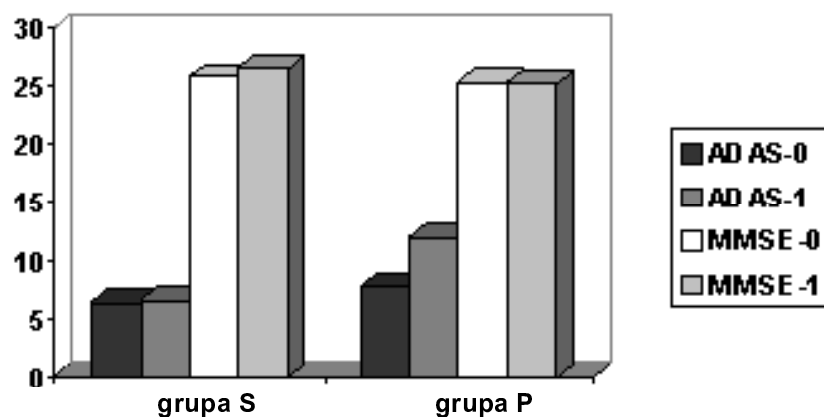
Tabela 1

Wyniki, uzyskane w badaniu za pomocą ADAS – kog, MMSE, i średni wiek osób z łagodnymi zaburzeniami pamięci, u których podczas pięcioletniej obserwacji stwierdzono na podstawie skali CGI stabilny przebieg MCI (grupa MCI – S) i osób wykazujących progresję objawów (grupa MCI – P)

Zmienna	Grupa S n = 26		Grupa P n = 15		wartość testu dla dwóch średnich niezależnych
	średnia	odchylenie standardowe	średnia	odchylenie standardowe	
Wiek	76,96	9,88	74,69	11,01	0,48
ADAS – kog (0)	6,36	2,98	7,63	3,05	0,19
ADAS – kog (1)	6,44	2,53	11,94	6,88	0,0008
ADAS – kog (1) – ADAS – kog (0)	0,08	4,31	4,31	5,19	
ADAS – kog (5)	6,44	3,36	21,19	13,59	0,00006
MMSE (0)	25,76	1,01	25,37	1,63	0,36
MMSE (1)	26,48	2,08	25,25	2,64	0,12
MMSE (0) – MMSE (1)	-0,72	0,13	1,88	2,42	
MMSE (5)	25,60	1,58	19,69	6,84	0,0002

ADAS – kog (0), ADAS – kog (1), ADAS – kog (5) – wyniki skali ADAS – kog uzyskane na początku badań oraz po roku i pięciu latach obserwacji

MMSE (0), MMSE (1), MMSE (5) – wyniki skali MMSE uzyskane na początku badań oraz po roku i pięciu latach obserwacji



Rys. 1. Porównanie średnich wartości uzyskanych w badaniu za pomocą ADAS – kog i MMSE na początku obserwacji (ADAS – 0, MMSE – 0) i po roku (ADAS – 1, MMSE – 1), u osób z łagodnymi zaburzeniami pamięci, u których podczas pięcioletniej obserwacji stwierdzono na podstawie skali CGI stabilny przebieg MCI (grupa MCI – S) i u osób wykazujących progresję objawów (grupa MCI – P)

burzeń funkcji poznawczych, ocenionej na podstawie różnicy w badaniach za pomocą ADAS – kog na początku obserwacji (ADAS – kog (0)) i po roku (ADAS – kog (1)). Podstawą podziału była wartość różnicy pomiędzy wynikami skali wynosząca 1,68 punktu, co odpowiada wartości jednego odchylenia standardowego uzyskanej dla gru-

Tabela 2

Wartości z testu Manna–Whitneya, uzyskane w analizie niektórych zmiennych, w grupach osób z łagodnymi zaburzeniami pamięci, u których podczas pięcioletniej obserwacji stwierdzono na podstawie skali CGI stabilny przebieg MCI (grupa MCI – S) i u osób wykazujących progresję objawów (grupa MCI – P)

Zmienna	Uartboocz	Uartboesp
Wykształcenie	1,410	0,10
Trudność w nauce	0,080	0,32
Wiek gw. w r. do momentu badania	0,013	0,080
Wiek w momencie badania	1,103	0,245
Wzrost w momencie badania	1,100	0,207
Wzrost po 50 r.ż.	0,035	0,340

Tabela 3

Wartości z testu Manna–Whitneya, uzyskane w analizie kategorii objawów psychopatologicznych (wg skali AMDP), u osób z łagodnymi zaburzeniami pamięci, u których podczas pięcioletniej obserwacji stwierdzono na podstawie skali CGI stabilny przebieg MCI (grupa MCI – S), i u osób wykazujących progresję objawów (grupa MCI – P)

Kategoria objawów psychopatologicznych (wg skali AMDP)	Uartboocz	Uartboesp
Pamięć	0,384	0,738
Mówienie	0,094	0,325
Emocje	0,120	0,904
Napięcie	0,427	0,669
Inne zaburzenia	0,060	0,936

py MCI – S. Jak pokazuje tabela, wśród osób, u których progresja zaburzeń podczas pierwszego roku obserwacji wynosiła powyżej 1,68, wyraźnie częściej w dalszym okresie obserwacji notowano zachorowalność na chorobę Alzheimera.

### Omówienie

W poddanej obserwacji grupie z rozpoznaniem MCI progresję zaburzeń funkcji poznawczych stwierdzono u 15 osób, podczas gdy u 26 po pięciu latach nie stwierdzono

Tabela 4

Częstość stwierdzonych podczas pięcioletniej obserwacji przypadków choroby Alzheimera w grupie osób, które w trakcie pierwszego roku obserwacji cechowała znacząca progresja zaburzeń funkcji poznawczych, i grupie o nieistotnej różnicy w odniesieniu do zmian w ocenie tych funkcji dokonanej wg skali ADAS – kog; za wartość graniczną przyjęto wielkość odchylenia standardowego w grupie S (1,68 punktu)

Stopień progresji określony na podstawie różnicy ADAS – kog (T) – ADAS – kog (0)	równy lub wyższy jednemu odchyleniu standardowemu n = 15	niższy od jednego odchylenia standardowego n = 26
Częstość chorobowości na chorobę Alzheimera	9	2
Osoby nie spełniające kryteriów DSM-IV dla otępienia	6	24
Chi <sup>2</sup>	14,078, p=0,007	

jakichkolwiek różnic w ocenie za pomocą skali Clinical Global Improvement. Ponadto w badanej populacji podczas obserwacji u 11 osób rozwinęło się otępienie, w tym u 5 badanych postawiono rozpoznanie choroby Alzheimera na poziomie możliwym, a u pozostałych 6 uznano je za prawdopodobne zgodnie z kryteriami NINCDS/ADRDA. Relatywnie tak duża liczba konwersji w kierunku choroby Alzheimera (27%) wskazuje na rozpoznanie MCI jako na ważny czynnik ryzyka rozwoju choroby Alzheimera, co jest zgodne z większością prac publikowanych w ostatnim okresie. Dla porównania należy podkreślić, że podczas obserwacji homogennej pod względem zmiennych środowiskowych populacji, ale nie spełniającej kryteriów MCI, w pięcioletnim okresie zapadalność na chorobę Alzheimera wynosiła zaledwie 6,5% [4].

Wydaje się, że pojęcie łagodnych zaburzeń pamięci zawiera w sobie różne stany odpowiedzialne za upośledzenie czynności kognitywnych, w tym początkowe stadia choroby Alzheimera. Z praktycznego punktu widzenia pierwszorzędne znaczenie ma określenie, które osoby prezentują stabilną formę upośledzenia, a u których toczy się już proces otępienny. O ile w przypadku łagodnych form upośledzenia funkcji poznawczych potrzeba włączania leczenia, zwłaszcza farmakologicznego, budzi wątpliwości, o tyle początkowe okresy otępienia niewątpliwie terapii wymagają. Wydaje się, że w leczeniu procesów otępiennych, podobnie jak i innych chorób przewlekłych, decydujące znaczenie ma okres, w którym rozpoczyna się terapię. Tym lepszy efekt terapeutyczny, im mniej uszkodzony jest o.u.n. Obecnie istnieją zarówno środki farmakologiczne, jak i metody pozabiologiczne, które mogą w stopniu zadowalającym hamować narastanie objawów otępiennych. Niestety, niemal wszystkie przypadki otępienia rozpoznawane są już w okresie pełnego zespołu klinicznego, a więc, z punktu widzenia terapii, zbyt późno. Prowadzone badania dowiodły, że choroba Alzheimera jest schorzeniem przewlekłym, o postępującym przebiegu uzależnionym od stopniowego narastania zmian biochemicznych i histopatologicznych. Koncepcja przewlekłego przebiegu choroby Alzheimera zakłada obecność długotrwałej fazy przedklinicznej, w której zostały już zapoczątkowane procesy biologiczne wiodące do uszkodzenia







la maladie d'Alzheimer.

**Conclusions:** Estimation du progrès des troubles cognitifs semble constituer un des éléments importants du diagnostic et il faut l'inclure aux critères diagnostiques de MCI.

### Piśmiennictwo

1. Bartres-Faz D, Junque C, Lopez-Alomar A i in. *Neuropsychological and genetic differences between age-associated memory impairment and mild cognitive impairment entities*. J. Am. Ger. Soc. 2001; 49, 7: 985–992.
2. Hanninen T, Hallikainen M, Tuomainen S, Vanhanen M, Soininen H. *Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subjects*. Acta Neurolog. Scand. 2002; 106, 3: 148–157.
3. Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. *Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia*. Neurol. 1991; 41: 1006–1009.
4. Bidzan L. *Faza przedkliniczna otepień typu Alzheimer*. Roczn. Psychogeriatr. 2000; 3: 1–11.
5. Goldman WP, Price JL, Storandt M, Grant EA, McKeel DW, Rubin EH, Morris JC. *Absence of cognitive impairment or decline in preclinical Alzheimer's disease*. Neurol. 2001; 56: 361–367.
6. Wolf H, Grunwald WH, Ecke GM i i. *The prognosis of mild cognitive impairment in the elderly*. J. Neural. Transm. (supl.) 1998; 54: 31–50.
7. Gabryelewicz T, Wasiak B. *Łagodne zaburzenia poznawcze*. Psychiatr. Pol. 2001; 35, 4: 647–656.
8. Bilikiewicz A, Bidzan L. *Nowe środki farmakologiczne w leczeniu choroby Alzheimer*. Roczn. Psychogeriatr. 2002; 5: 1–12.
9. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. *Global Deterioration Scale*. Psychopharmacol. Bull. 1988; 24: 661–663.
10. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. *A new rating scale for Alzheimer's disease*. Am. J. Psychiatry 1984; 141: 1356–1364.
11. 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.
12. Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Revised ed. US Dept of Health, Education and Welfare, Bethesda, 1976, s. 218–222.
13. AMDP. *Skala do oceny zaburzeń psychicznych*. Wersja polska. Opracowanie: M. Rzewuska przy współudziale L. Welbela i K. Nurowskiej. *Leki psychotropowe*. IPiN, Warszawa, styczeń 1991.
14. *American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Third Edition, Revised. Washington, DC, 1987.
15. *American Psychiatric Association Committee on Nomenclature and Statistics: Diagnosis and statistical manual of mental disorders*, ed. 4. Washington, DC, 1994.
16. Katzman R, Kawas C. *The epidemiology of dementia and Alzheimer disease*. W: Terry RD, Katzman R, Bick KL. *Alzheimer disease*. New York: Raven Press; 1994, s. 105–122.
17. Berg L, Morris C. *Diagnosis*. W: Terry RD, Katzman R, Bick L, red. *Alzheimer disease*. New York: Raven Press; 1994, s. 9–25.
18. Masur DM, Sliwinski M, Lipton RB, Blau AD, Crystal HA. *Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons*. Neurol. 1994; 44: 1427–1432.
19. Bozoki A, Giordani B, Heidebrink JL, Berent S, Foster NL. *Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss*. Arch. Neurol. 2001; 58: 411–416.
20. Storandt M, Grant EA, Miller JPh, Morris JC. *Rates of progression in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease*. Neurol. 2002; 59: 1034–1041.

Otrzymano: 5.12.2002  
Zrecenzowano: 3.11.2003  
Przyjęto do druku: 23.07.2003

Adres: Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego  
Akademii Medycznej w Gdańsku  
80-282 Gdańsk, ul. Srebrniki 1