

## Łagodne zaburzenia funkcji poznawczych *Mild cognitive impairment*

**Leszek Bidzan**

Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego,  
Gdański Uniwersytet Medyczny

### Streszczenie

Rozpoznanie łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych (MCI) związane jest z poważnym ryzykiem rozwoju otępienia. Częstość występowania MCI u osób w wieku podeszłym szacowana jest na 15-20%. Rozpoznanie tej kategorii zaburzeń napotyka na znaczne trudności z uwagi na brak jednoznacznych kryteriów diagnostycznych. Badania dodatkowe tylko w nieznacznym stopniu mogą pomóc we właściwym rozpoznaniu i rokowaniu w MCI. W chwili obecnej najpewniejszą metodą rokowniczą wydaje się stwierdzenie w oparciu o ponowne badanie progresji zaburzeń poznawczych. Nie ma przekonujących danych wskazujących na użyteczność jakiegokolwiek metody farmakologicznej w zmniejszaniu ryzyka rozwoju otępienia u osób z MCI. *Geriatrics 2015; 9: 22-30.*

*Słowa kluczowe: MCI, diagnoza, rokowanie, terapia*

### Abstract

The diagnosis of mild cognitive impairment (MCI) is related to the grave risk of the development of dementia. The frequency of MCI recognition among the elderly is estimated as 15-20%. This category of disorders is quite difficult to recognize due to the lack of unequivocal diagnostic criteria. Additional studies are of little help in the correct recognition and prognosis of MCI. Currently the most reliable prognostic method seems to be a repeated examination of cognitive disorders progression. There is no convincing data which would indicate that any of pharmacological methods decrease the risk of dementia development with patients with MCI. *Geriatrics 2015; 9: 22-30.*

*Keywords: MCI, diagnosis, prognosis, therapy*

Jednym z najbardziej dramatycznych schorzeń wieku podeszłego jest otępienie, polegające na obniżeniu funkcji poznawczych, do których zaliczamy m.in. procesy postrzegania, funkcje językowe, myślenie, funkcje wzrokowo – przestrzenne i wykonawcze oraz pamięć. Jednak pomiędzy normalnym starzeniem się, w trakcie którego również zazwyczaj dochodzi do pewnego obniżenia sprawności poznawczej a otępieniem istnieje dość szeroki przedział, w którym mieści się prawdopodobnie kilka procesów, a mianowicie: związane z wiekiem osłabienie pamięci (age-associated memory impairment – AAMI), łagodne zaburzenia funkcji poznawczych (mild cognitive impairment – MCI) oraz wczesne postaci zespołów otępiennych, przede wszystkim pierwotnie zwyrodnieniowych

(w tym typu Alzheimer). Szczególne zainteresowanie wzbudzają początkowe okresy zaburzeń otępiennych, które mogą poprzedzać niekiedy o wiele lat kliniczną manifestację schorzenia. W okresach tych również może dochodzić do niewielkiego obniżenia funkcji poznawczych.

Istotnym wyzwaniem związanym ze stopniowym wprowadzaniem metod profilaktyczno-terapeutycznych w otępieniach jest zróżnicowanie początkowych okresów otępienia od innych stanów również związanych z upośledzeniem funkcji poznawczych.

Szczególne zainteresowanie wzbudzają łagodne zaburzenia funkcji poznawczych (ang. mild cognitive impairment) (MCI). MCI jest zaliczane do czynników ryzyka rozwoju otępień typu Alzheimer [1]. Niektóre

badania dowodzą, że w ciągu 3-4 lat u ponad 50% osób z rozpoznaniem MCI rozwinię się pełnoobjawowe otępienie. Z drugiej jednak strony u znacznej części osób z rozpoznaniem MCI nie będzie dochodziło do dalszego upośledzenia funkcji poznawczych [2]. Dodatkowym utrudnieniem jest brak ścisłych kryteriów dla MCI. Pomimo istotnego postępu poczynionego w ostatnim czasie nadal granice tej kategorii nie są wyraźnie zaznaczone [3].

Częstość występowania MCI w populacji osób w wieku podeszłym (powyżej 65 roku życia) szacuje się na 15-20 % [4]. Przy czym obserwuje się podobną, jak w przypadku otępień, zależność od wieku. W młodszych grupach wiekowych (ok. 60 r.ż.) częstość MCI szacuje się na 3%, przy znacznym wzroście w miarę starzenia. U osób powyżej 90 roku życia około 15% populacji może wykazywać objawy MCI. Trudności z określeniem jednolitych, czytelnych kryteriów diagnostycznym dla MCI, są zapewne podstawową przyczyną znacznych rozbieżności w wynikach uzyskanych w ocenach epidemiologicznych schorzenia. [ 5,6].

Pomimo podejmowanych od kilkunastu lat przez różne grupy eksperckie wysiłków nad opracowaniem kryteriów rozpoznania MCI, nadal proces ten nie jest zakończony. Najogólniej można powiedzieć, że panuje zgodność co do tego, że o MCI można mówić wówczas, kiedy osoba niewykazująca cech otępienia zaczyna zgłaszać problemy z funkcjami pamięci (lub innymi czynnościami poznawczymi). Przy czym postulowane jest potwierdzenie zgłaszanych skarg przez osobę z otoczenia pacjenta. Ważne dla rozpoznania jest również potwierdzenie obniżenia sprawności poznawczej w badaniu obiektywnym, przy użyciu jednej z dostępnych skal klinicznych. Dla kompletnej charakterystyki osób z MCI należy dodać, że zgłaszane (i potwierdzone) trudności nie wpływają na ogólne funkcjonowanie takiej osoby, w tym w szczególności nie zaburzają tzw. funkcjonowania codziennego. Tytułem wyjaśnienia należy dodać, że przez funkcjonowanie codzienne rozumie się wykonywanie elementarnych czynności, jak: korzystanie ze sprzętów gospodarstwa domowego, przygotowywanie posiłków, korzystanie ze środków transportu itp.

Jak już wspomniano, MCI nie jest jedynym relatywnie często spotykanym zaburzeniem dotyczącym funkcji poznawczych występującym w wieku podeszłym.

Problem diagnostyczny polega na tym, że większość pacjentów w okresie przedklinicznym otępień,

szczególnie otępień na podłożu procesów neurodegeneracyjnych, wykazuje objawy typowe dla MCI [7]. A jednocześnie u wielu osób z rozpoznaniem MCI nigdy nie rozwinię się otępienie [8].

Początkowo pojęcie „łagodnym zaburzeń poznawczych” zarezerwowane było dla jednego z etapów rozwoju procesu otępiennego, jako elementu skali klinicznej opisującej nasilenie demencji. Skala ta – Global Deterioration Scale (GDS) wyróżnia w sumie 6 poziomów nasilenia otępienia, a mianem łagodnym zaburzeń poznawczych nazwano poziom 3 [9]. Warto tutaj zwrócić uwagę, że w tym ujęciu pod pojęciem łagodnym zaburzeń funkcji poznawczych” rozumiano pewien etap rozwoju otępienia, czyli jednoznacznie utożsamiano je z otępieniem.

Dopiero dalsze obserwacje, które zwróciły uwagę na możliwość długotrwałego utrzymywania się na podobnym poziomie zaburzeń poznawczych o łagodnym nasileniu, istotnie nieupośledzających funkcjonowania, a więc niespełniających kryteriów rozwoju otępienia, skłoniły do wyodrębnienia osobnej kategorii klinicznej. W końcu lat dziewięćdziesiątych opracowano przez Petersen i wsp. tzw. operacyjne kryteria rozpoznania MCI [1]. Zakładają one spełnienia następujących warunków dla rozpoznania MCI:

- konsekwentne zgłaszanie skarg na zaburzenia pamięci, najlepiej jeżeli skargi te zostaną potwierdzone przez osobę związaną z pacjentem;
- obiektywne potwierdzenie obecności deficytów w zakresie pamięci i/lub innych obszarów poznawczych; za obiektywne potwierdzenie rozumieć należy uwidocznienie zaburzeń w badaniu walidowanym narzędziem (skalą kliniczną lub w badaniu neuropsychologicznym);
- zachowana zdolność lub jedynie nieznaczne pogorszenie wykonywania zwykłych aktywności (tzw. dnia codziennego) przy prawidłowym globalnym funkcjonowaniu poznawczym;
- brak otępienia.

W kolejnych ustaleniach dotyczących kryteriów rozpoznania MCI ukazujących się w ciągu następnych lat w większym stopniu uwzględniono fakt występowania obniżenia sprawności nie tylko pamięci, ale też innych funkcji poznawczych [10]. Zwrócono uwagę na znacznie większe zróżnicowanie kliniczne MCI niż to się do tej pory wydawało. Zgodnie z przyjętą koncepcją zaczęto wyróżniać dwie podstawowe grupy MCI: dotyczące jednego obszaru poznawczego lub wielu obszarów, przy czym w każdej z powyższych

kategorii wprowadzono rozróżnienie na postaci amnestyczne (z występowaniem zaburzeń pamięci) lub bez upośledzenia pamięci (z upośledzeniem funkcji wykonawczych). W części badań podkreśla się znaczenie określenia postaci MCI z uwagi na postulowane różne znaczenie prognostyczne przypisywane każdej z tych kategorii (o czym poniżej). Podkreślić natomiast należy, że niezależnie od określenia rodzaju MCI koniecznym dla rozpoznania pozostają pozostałe kryteria, w tym warunek braku istotnego wpływu stwierdzanych zaburzeń na funkcjonowanie codzienne.

W wielu publikacjach wskazuje się na heterogenne procesy patologiczne prowadzące do klinicznych następstw określanych terminem łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych.

Może to tłumaczyć różnice w dalszej progresji zaburzeń obserwowane w poszczególnych postaciach MCI. Ponadto warto zwrócić uwagę, że różnice pomiędzy poszczególnymi rodzajami MCI mają swoje uzasadnienie w obserwowanych w badaniach neuroobrazowych anomaliach mózgowych, których odmienność może wskazywać na różne procesy patologiczne leżące u ich podłoża [11].

W ostatnim czasie uwaga koncentruje się na próbach zmiany klasyfikacji i jednocześnie kryteriów diagnostycznych poprzez próby uwzględnienia mechanizmów etiologicznych prowadzących do dysfunkcji w zakresie funkcji poznawczych. Wydaje się, że takie podejście jest o tyle istotne, ponieważ może umożliwić rozwiązanie podstawowego problemu związanego z koncepcją MCI, a mianowicie różnicowania tego stanu z początkowymi okresami otępień. Wysoki odsetek konwersji do zaburzeń otępiennych odnotowywany w badaniach epidemiologicznych wynika zapewne z niemożności, na obecnym etapie, różnicowania MCI od otępień. Przy czym do objawów opisywanych jako „łagodne zaburzenia funkcji poznawczych” mogą prowadzić zarówno procesy pierwotnie zwyrodnieniowe, które w dalszej kolejności mogą osiągać na tyle istotne nasilenia, że stają się przyczyną otępień (Alzheimera, rozsianych ciał Lewy’ego lub czołowo – skroniowych), jak i szereg mechanizmów naczyniowych. Różnicowanie komplikuje też i to, że czynniki ryzyka dla wystąpienia MCI są w zasadzie tożsame z czynnikami zidentyfikowanymi dla procesów otępiennych [12].

Prawidłowe rozpoznanie MCI jest trudne. Wymaga przede wszystkim różnicowania ze stanami, w których badany również zgłasza różnego rodzaju

zaburzenia obszaru poznawczego (wymienionych powyżej). Obiektywizacja danych wywiadu, nawet jeżeli dostępny jest informator z bezpośredniego otoczenia badanego, nie zawsze będzie możliwa. Ponadto spełnienie kolejnego kryterium koniecznego dla rozpoznania MCI – tj. obiektywnego potwierdzenie rzeczywistego występowania tych zaburzeń może przysparzać dużych trudności. Trzeba bowiem pamiętać, że w przypadku MCI mamy do czynienia z nieznaczną dysfunkcją, wymagającą zastosowania metod o znacznym stopniu czułości diagnostycznej. Właściwe byłoby w takim przypadku rozbudowane badanie neuropsychologiczne, będące szczegółową i wielopłaszczyznową oceną funkcji poznawczych [13]. Jednak możliwość przeprowadzenia pełnego badania neuropsychologicznego, jest w praktyce znacznie ograniczona. Wymaga ono dużo czasu, a przede wszystkim musi być przeprowadzone przez wykwalifikowanego neuropsychologa, specjalności na naszym rynku (i nie tylko naszym) wyraźnie deficytowej.

Z uwagi na małą dostępność pełnego badania neuropsychologicznego w praktyce wykorzystuje się szereg narzędzi mniej czasochłonnych, a ponadto niewymagających szczególnych kwalifikacji neuropsychologicznych. Wprawdzie stosowanie tego rodzaju narzędzi umożliwi dość szybką ocenę znacznej liczby osób w relatywnie krótkim czasie, ale uproszczona procedura może ujemnie wpłynąć na jakość procesu diagnostycznego. Do najczęściej wykorzystywanych metod należą przykładowo skala MMSE [14], test rysowania zegara [15] lub pewne elementy bardziej złożonych metod neuropsychologicznych (np. semantic verbal fluency – VF) [16].

Powyżej wymienione skale zaliczane są do częściej stosowanych z długiej listy podobnych metod oceny funkcji poznawczych. Z naciskiem należy podkreślić, że są to wszystko metody konstruowane z myślą o zastosowaniu ich w skryningowej ocenie zaburzeń otępiennych [17]. Są mniej użyteczne w identyfikacji objawów łagodnie wyrażonych, a więc takich, z którymi mamy do czynienia w przypadku prodromalnych okresów rozwoju otępienia oraz w MCI. Krótko mówiąc czułość takich metod w badaniu osób z MCI będzie niska. Dodatkowym czynnikiem zakłócającym właściwy proces diagnostyczny będzie fakt, że im bardziej wyrażona dysfunkcja tym większa będzie szansa jej identyfikacji w badaniu powyższymi metodami. Prowadzi to do sytuacji, w której potwierdzenie rozpoznania MCI łatwiej uzyskają osoby prezentujące obraz

„bliższy” otępieniom niż np. zaburzeniom pamięci związanym z wiekiem. Szczególnie osoby, u których toczy się już proces otępienny mogą być kwalifikowane jako MCI. Być może tym faktem można przynajmniej częściowo tłumaczyć bardzo wysoki odsetek osób, u których w ciągu najbliższych kilku lat od rozpoznania MCI dochodziło do rozwoju pełnoobjawowego otępienia. W niektórych badaniach odsetek ten oszacowano na poziomie 40% [18]. Faktem jednak pozostaje, że niezależnie od wątpliwości metodologicznych MCI jest jednym z najdonioślejszych czynników ryzyka otępienia, co uzyskało najbardziej wiarygodne potwierdzenie w badaniach longitudinalnych [19].

Wraz z ewoluowaniem koncepcji MCI w kierunku wyróżniania odmiennych podtypów schorzenia zwrócono uwagę na pewne różnice w dalszym przebiegu progresji zaburzeń poznawczych w zależności od aktualnie prezentowanych objawów. Największe ryzyko konwersji w kierunku otępienia typu Alzheimerera mają mieć osoby z zaburzeniami pamięci, szczególnie pamięci epizodycznej, którym nie towarzyszyły inne dysfunkcje poznawcze. Natomiast obniżenia jednocześnie wielu sprawności poznawczych wiązać się może ze zwiększonym ryzykiem rozwoju praktycznie każdego rodzaju otępienia, oprócz otępienia czołowo-skroniowego. Z tym ostatnim natomiast związane będą zaburzenia jednobądź wielodomenowe, ale inne niż funkcje pamięci [20]. Porównanie obrazu klinicznego MCI predysponującego do rozwoju pewnego typu otępienia z wynikami badań nad wczesnymi okresami rozwoju otępień wskazuje na wysoką zbieżność symptomatologiczną. Może to stanowić kolejny argument na rzecz twierdzenia, że MCI, a przynajmniej znaczna ich część, jest w istocie kliniczną manifestacją toczących się już procesów otępiennych. Z drugiej jednak strony podkreślenia wymaga brak jednoznacznego potwierdzenia związku poszczególnych postaci MCI z dalszym ich przebiegiem. W szeregu prac kwestionuje się postulowane zależności, wskazując raczej na istotnie większe ryzyko rozwoju otępienia w przypadku rozpoznania MCI, jednak bez wskazania na konkretną postać otępienia [21].

Warto przy tym zauważyć, że na ryzyko konwersji MCI do otępień może mieć wpływ oprócz samego obrazu klinicznego również szereg innych czynników. Zasadniczo są to te same czynniki, które już wcześniej zostały zidentyfikowane jako czynniki ryzyka dla otępień, np.: starszy wiek lub APOEε4. Dodatkowo w przypadku obecnego MCI należy dodać stopień stwierdzanych zaburzeń, im jest głębszy tym

większe ryzyko [22]. Ponadto szereg badań wskazuje na większe ryzyko rozwoju otępienia wówczas, kiedy obniżeniu funkcji poznawczych towarzyszą inne objawy tzw. neuropsychiatryczne (niepokój, obniżenie nastroju, zaburzenia snu, objawy psychotyczne i inne) [23]. Zaburzenia neuropsychiatryczne związane są szczególnie z szybszą progresją zaburzeń poznawczych. W niektórych opracowaniach można spotkać się z poglądem o przyspieszaniu procesu konwersji z MCI do otępienia przez obecność objawów neuropsychiatrycznych [24,25]. Jednak w świetle własnych badań za bardziej prawdopodobną należy przyjąć zależność odwrotną. To szybciej toczący się proces neurodegeneracyjny odpowiedzialny jest za częstsze występowanie szeregu objawów pozapoznawczych [26]. Natomiast zgodzić się należy, że niezależnie od powiązań przyczynowo-skutkowych, występowanie objawów neuropsychiatrycznych wskazuje na większe ryzyko rychłej konwersji do otępienia.

Jak wzmiankowano powyżej, podstawowym problemem związanym z samą koncepcją MCI jest trudność odróżnienia tych stanów od początkowych okresów otępiennych. Jednym z kryteriów rozpoznania MCI jest zachowanie funkcjonowania w odniesieniu do podstawowych (tzw. codziennych) czynności. W sytuacji, kiedy dochodzi do upośledzenia funkcjonowania istnieją już podstawy do rozpoznania otępienia. Tymczasem właściwa ocena funkcjonowania nie jest prosta. Tym bardziej, że w przypadku MCI wprawdzie zakres wykonywania podstawowych czynności jest zachowany, ale jednak może dochodzić do pewnego, nieznacznego upośledzenia w ich wykonywaniu. Problemy ujawniają się, jak można się domyślać, przede wszystkim przy bardziej złożonych czynnościach, jak planowanie i realizacja zakupów czy zarządzanie finansami [27,28]. Pewną próbą obiektywizacji zaburzeń w zakresie funkcjonowania jest włączenie do procesu diagnostycznego metod umożliwiających kwantyfikację ewentualnych trudności. Przykładem skali tego rodzaju jest Direct Assessment of Functional State [29].

Innym obszarem o potencjalnym znaczeniu dla różnicowania MCI z początkowymi okresami otępień może być dokładna analiza neuropsychologiczna zaburzeń poznawczych.

Do podstawowych zaburzeń w przebiegu MCI należy deficyt w zakresie uwagi, pamięci operacyjnej, zaburzenia semantyczne, łącznie z upośledzeniem werbalnej i wizualnej pamięci [30]. Sytuację komplikuje jednak fakt, że podobny deficyt pamięci operacyjnej

oraz funkcji uwagi obserwuje się również w chorobie Alzheimera [31].

Zasadne staje się wobec tego pytanie o pewną swoistość zaburzeń poznawczych dla MCI. Nawet szczegółowa ocena neuropsychologiczna nie wskazuje bowiem na jakikolwiek rodzaj zaburzeń, który byłby patognomiczny dla MCI. Wręcz przeciwnie, stwierdza się upośledzenie wszystkich tych obszarów, które też są uszkodzone w procesie otępiennym (typu Alzheimera). Różnice są jedynie ilościowe. W oparciu o badania neuropsychologiczne można podać w wątpliwość przytoczony powyżej podział MCI na poszczególne podgrupy. W rzeczywistości nie ma jednomodalnego (np. amnestycznego MCI) rodzaju zaburzenia, bowiem w każdej z postaci obecny jest szereg zaburzeń dotyczących różnorodnych obszarów poznawczych. Można co najwyżej mówić o dominacji upośledzenia w którymś z obszarów (np. pamięci). Jednak ocena neuropsychologiczna dokonana w oparciu o jednorazowe badanie może dawać pewne wskazówki prognostyczne. Szczególne znaczenie przypisuje się ocenie odroczonego przypomnienia, upośledzenie w zakresie tej funkcji wydaje się być cechą wskazującą na duże ryzyko rozwoju w najbliższym czasie otępienia, szczególnie otępienia w chorobie Alzheimera [32, 33]. Duże znaczenie dla prognozowania ma również ocena funkcji wykonawczych. Obecność zaburzeń w tym obszarze zwykle utożsamia się już z toczącym procesem otępiennym, co automatycznie pociąga niekorzystną prognozę.

W sytuacji, kiedy ocena obrazu klinicznego, w tym jednorazowe badanie neuropsychologiczne, nie wnosi nowych elementów przydatnych dla różnicowania i prognozowania dalszego przebiegu obiecujące wydają się metody oparte na podłożu biologicznym. Zaliczyć do nich można ocenę tzw. biomarkerów choroby Alzheimera oraz badania neuroobrazowe.

Ocena tzw. biomarkerów oparta jest na stwierdzeniu występowania, szczególnie w pewnych obszarach mózgowia osób chorych na chorobę Alzheimera (płaty skroniowe, obszary asocjacyjne kory nowej), płytek starczych i splątek neurofibrilarnych w ilości znacznie większej niż u osób niedotkniętych procesem otępiennym. Przy czym w płytkach szczególnie istotnym elementem, z punktu widzenia postulowanej patogenezы schorzenia, jest obecność agregatów nierozpuszczalnej frakcji  $\beta$ -amyloidu<sub>42</sub>. Natomiast dla skupisk neurofiliamentów istotna z punktu widzenia diagnostyki histochemicznej jest obecność białka tau.

Jak wynika z wielu badań tak klinicznych, jak i z dziedzin podstawowych rozwój pełnoobjawowego otępienia poprzedzony jest kilku- a może i kilkunastoletnim (lub nawet dłuższym) okresem przedklinicznym. W okresie tym są już uruchomione mechanizmy patologiczne, powodujące wzrost zawartości w oon  $\beta$ -amyloidu<sub>42</sub> oraz białka tau [34]. Zwiększenia ich poziomu można oczekiwać nie tylko w tkance mózgowej, ale też w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz w osoczu, co pozwala metodami biochemicznymi wskazać na zwiększenie ryzyka rozwoju otępienia (szczególnie typu Alzheimera) [35].

Jedną w chwili obecnej z najczęstszych metod jest ocena występowania elementów patologicznych (przyjętych za elementy patologii w chorobie Alzheimera) w płynie mózgowo-rdzeniowym. Ocenie różnymi metodami podlega kilka biomarkerów, jednak najbardziej rozpowszechniona jest ocena stężenia  $\beta$ -amyloidu<sub>42</sub> ( $A\beta_{42}$ ), oraz ogólnej zawartości białka tau jak i fosforyzowanej postaci tau [35]. Pacjenci z MCI w badaniach biomarkerów pod względem ich stężenia umiejscawiają się pomiędzy osobami bez uchwytnych problemów w odniesieniu do funkcji poznawczych a osobami otępiałymi [36]. Podwyższenie poziomu  $A\beta_{42}$  oraz białka tau w płynie mózgowo-rdzeniowym wskazuje na ryzyko rozwoju choroby Alzheimera [37].

Może się wydawać, że oznaczenie biomarkerów jest jednoznacznie przekonującą metodą umożliwiającą ocenę ryzyka rozwoju otępienia. Niestety wyniki otrzymane w tego rodzaju oznaczeniach biochemicznych mają charakter względny. Przede wszystkim trudno określić parametryczne granice dopuszczalne dla osób z niskim bądź wysokim ryzykiem rozwoju otępienia. Zarówno płytki starcze, jak i skupiska neurofiliamentów nie są patognomiczne dla choroby Alzheimera (ani żadnego innego otępienia). Występują one również u osób starzejących się bez istotnych zaburzeń funkcji poznawczych. Różnice mają wyłącznie charakter ilościowy. Ponadto parametry poszczególnych testów znacznie się od siebie różnią w zależności od producenta. Nawet przy stosowaniu tych samych metod (jednego producenta) osiąga się niską zgodność międzylaboratoryjną. Powyższe ograniczenia powodują, że ocena tzw. biomarkerów w praktyce ma znaczenie jedynie pomocnicze. Dodatkowo należy mieć na uwadze, że ocena  $A\beta_{42}$  może mieć znaczenie jedynie dla części procesów otępiennych, z grupy tzw. amyloidopatii, nie odnosi się natomiast zupełnie do procesów mających inne podłoże patogenetyczne.



Niektóre parametry biochemiczne, związane z otępieniem (zwłaszcza otępieniem w chorobie Alzheimera) można oznaczać obwodowo (w osoczu). Ocenie podlegają frakcje amyloidu  $A\beta_{40}$  i  $A\beta_{42}$ . W części badań wskazano, że wzrost poziomu  $A\beta_{40}$  przy jednoczesnym względnym (w stosunku do  $A\beta_{40}$ ) obniżeniu poziomu  $A\beta_{42}$  może zapowiadać wyraźną, prowadzącą do otępienia progresję zaburzeń funkcji poznawczych [38]. Inne badania jednak nie potwierdzają powyższej zależności [39].

Ocena poziomu  $A\beta$  w płynie mózgowo-rdzeniowym i w osoczu nie wyczerpuje możliwości badań biochemicznych opartych na postulowanych mechanizmach procesów otępiennych. Próba oceny podlega białko tau, szereg czynników immunologicznych, w tym szczególnie cytokiny. Jednak większość z tych metod posiada małą dokładność, przy jednoczesnym dużej rozbieżności wyników.

Podobnie jak to ma miejsce w przypadku zmian histochemicznych stwierdzanych w procesach otępiennych, można również oczekiwać pojawienia się dyskretnej anomalii strukturalnych w okresie poprzedzającym kliniczną manifestację otępienia. W szeregu badań uwidoczniło się zmiany strukturalne u osób z MCI. Osoby z MCI sytuują się pomiędzy niewykazującymi jakichkolwiek zaburzeń a osobami otępiętymi, w tym dotyczy to zmian w kluczowych obszarach dla oceny wczesnych postaci demencji alzheimerowskich, struktur hipokampa i kory węchowej [40,41]. Stopień redukcji zwłaszcza hipokampa i kory węchowej jest wyraźnie większy u osób z MCI, u których w ciągu najbliższych lat dojdzie do konwersji do otępienia [42].

Badania czynnościowe mózgowia otwierają nowe perspektywy dla oceny stopnia ryzyka rozwoju otępienia, jednak ich wyniki ciągle jeszcze stanowią przedmiot dalszych dociekań.

## Terapia

W kilka lat po wprowadzeniu leków zarejestrowanych do stosowania w niektórych chorobach otępiennych rozwinęła się dyskusja nad możliwością ich zastosowania w MCI. Pojawiło się na ten temat wiele sprzecznych opinii. Jednak jak dowodzi niedawno opublikowany przegląd badań poświęconych zastosowaniu inhibitorów acetylocholinesterazy i memantyny ich stosowanie w MCI nie wiązało się z poprawą funkcji poznawczych, natomiast obarczone było wystąpieniem objawów ubocznych (głównie dolegliwości żołądkowo-jelitowe) [43].

W chwili obecnej dominuje pogląd, że inhibitory acetylocholinesterazy nie powinny być stosowane w MCI [44].

Również pomimo podejmowania kontrolowanych, randomizowanych prób klinicznych nie dowiedziono pozytywnego wpływu jakiegokolwiek innego środka farmakologicznego. W przeciwieństwie do farmakoterapii, która jak dotąd nie wydaje się skuteczna w hamowaniu ewentualnej konwersji MCI do otępień ocena niektórych metod tzw. pozabiologicznych wydaje się być nieco bardziej optymistyczna. W analizie wyników badań poświęconych metodom tzw. rehabilitacji kognitywnej (celowa aktywizacja funkcji poznawczych) u osób z rozpoznaniem MCI dokonanym przez Huckans i wsp. (2013) wskazano, że oprócz pewnych, korzystnych zmian w zachowaniu, uzyskano też obiektywną poprawę w zakresie sprawności poznawczej. Natomiast wyniki oceny tych metod w zmniejszaniu ryzyka konwersji MCI do otępień są bardzo zróżnicowane [45]. Zwykła stymulacja procesów poznawczych poprzez tzw. trening kognitywny (Cognitive and memory training) wskazuje na korzystny efekt kliniczny. Faktem jednak jest, że badań poświęconych temu zagadnieniu metodologicznie prawidłowych (randomizowanych) jest niewiele, co zmusza do dalszych poszukiwań [46].

Pewien dobroczynny efekt na progresję zaburzeń funkcji poznawczych zdaje się mieć też aktywność fizyczna. Czynnikiem ten był kwalifikowany jako czynnik protekcyjny dla otępień już blisko ćwierć wieku temu [47]. Nowsze badania potwierdzają powyższe spostrzeżenie [48].

Ocena metod tzw. pozabiologicznych jest jednak wątpliwa z powodu dość dużych niedostatków metodologicznych, związanych głównie z trudnością, a często wręcz niemożliwością kontrolowania wszystkich istotnych zmiennych mogących mieć wpływ na uzyskany wynik. W przypadku badań farmakologicznych dopracowano się pewnego ogólnie akceptowanego standardu metodologicznego, zakładającego randomizację, zachowanie podwójnie ślepej próby, czasem, kiedy względy etyczne dopuszczają, stosowanie placebo. W odniesieniu do metod pozabiologicznych spełnienie powyższych wymogów często jest niemożliwe.

## Podsumowanie

W podsumowaniu można stwierdzić, że kategoria nazywana łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych nie jest bynajmniej zaburzeniem „czynności-

wym” lub „subiektywnym”, ale jak najbardziej realnym problemem medycznym, u podłoża którego leżą procesy możliwe do potwierdzenia w badaniach neuropsychologicznych, biochemicznych i neuroobrazowych. Od razu należy dodać, że procesy tożsame z tymi, które są przyczyną chorób otępiennych. Wiele osób, u których rozpoznano MCI to w istocie osoby znajdujące się we wczesnych etapach rozwoju otępienia. W tym miejscu może pojawić się jak najbardziej zasadne pytanie. Skoro większość procesów degeneracyjnych ma charakter postępujący, to dlaczego dość duża liczba osób z MCI nie wykazuje dalszej progresji objawów? Wydaje się, że mogą być dwie zasadnicze przyczyny. Po pierwsze część z badanych diagnozowanych jako MCI w rzeczywistości powinna być kwalifikowana do innych grup (np. związane z wiekiem zaburzenia pamięci). I po drugie, dynamika procesów zwyrodnieniowych, a w konsekwencji narastanie objawów otępiennych jest bardzo zróżnicowane. W pewnych przypadkach w ciągu zaledwie kilku lat (czasem jeszcze szybciej) w pełni sprawny psychicznie człowiek staje się całkowicie skazanym na opiekę otoczenia, w innych pomimo postawienia takiego samego rozpoznania kilkuletni okres wcale nie musi spowodować znaczących ubytków w funkcjonowaniu poznawczym. Trzeba pogodzić się z faktem, że procesy otępienne diagnozujemy wobec

braku dostatecznej wiedzy o ich mechanizmach etiopatogenetycznych w oparciu o obraz kliniczny, który może być wynikiem wielu bardzo różnych procesów. W chwili obecnej najpewniejszą metodą rokowniczą wydaje się stwierdzenie w oparciu o ponowne badanie progresji zaburzeń poznawczych.

Rozpoznanie MCI, niezależnie od jego postaci (prezentowanego obrazu klinicznego), nie może być traktowane jako pewna zapowiedź zbliżającego się otępienia. Z drugiej jednak strony dane epidemiologiczne wyraźnie wskazują, że u osób z MCI ryzyko rozwoju otępienia jest znaczne [49].

### Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji

✉ Leszek Bidzan  
Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń  
Psychotycznych i Wieku Podeszłego  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
ul. Srebrniki 1; 80-282 Gdańsk  
☎ (+48 58) 344 60 85  
✉ leszekbidzan@gumed.edu.pl

### Piśmiennictwo

- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-8.
- Forlenza OV, Diniz BS, Gattaz WF. Diagnosis and biomarkers of predementia in Alzheimer's disease. *BMC Med* 2010;8:89.
- Bartres-Faz D, Junque C, Lopez-Alomar A, et al. Neuropsychological and genetic differences between age-associated memory impairment and mild cognitive impairment entities. *J Am Ger Soc* 2001;49:985-92.
- Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. *Arch Neurol* 2003;60:1385-9.
- Ravaglia G, Forti P, Montesi F, et al. Mild cognitive impairment: epidemiology and dementia risk in an elderly Italian population. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:51-8.
- Kumar R, Dear KB, Christensen H, et al. Prevalence of mild cognitive impairment in 60- to 64-year-old community-dwelling individuals: The Personality and Total Health through Life 60+ Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;19:67-74.
- Forlenza OV, Chiu E. Mild cognitive impairment: a concept ready to move on? *Curr Opin Psychiatry* 2008;21:529-32.
- Forlenza OV, Diniz BS, Gattaz WF. Diagnosis and biomarkers of predementia in Alzheimer's disease. *BMC Med* 2010;8:89.
- Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. Global Deterioration Scale (GDS). *Psychopharmacol Bull* 1988;24:661-3.
- Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004;256:240-6.
- Yanhong O, Chandra M, Venkatesh D. Mild cognitive impairment in adult: A neuropsychological review. *Ann Indian Acad Neurol* 2013;16:310-8.
- Luck T, Lupp M, Briel S, et al. Incidence of mild cognitive impairment: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;29:164-75.

13. Portet F, Ousset PJ, Visser PJ, et al. Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:714-8.
14. 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;12:189-98.
15. Brodaty H, Moore CM. The Clock Drawing Test for dementia of the Alzheimer's type: A comparison of three scoring methods in a memory disorders clinic. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12:619-27.
16. Zhao Q, Guo Q, Hong Z. Clustering and switching during a semantic verbal fluency test contribute to differential diagnosis of cognitive impairment. *Neurosci Bull.* 2013;29:75-82.
17. Dick JP, Guiloff RJ, Stewart A, et al. Mini-mental state examination in neurological patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:496-9.
18. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Temporal trends in the long term risk of progression of mild cognitive impairment: a pooled analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1386-91.
19. Tuokko H, Frerichs R, Graham J, et al. Five-year follow-up of cognitive impairment with no dementia. *Arch Neurol* 2003;60:577-82.
20. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183-94.
21. Rasquin SM, Lodder J, Visser PJ, et al. Predictive accuracy of MCI subtypes for Alzheimer's disease and vascular dementia in subjects with mild cognitive impairment: a 2-year follow-up study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;19:113-9.
22. Petersen RC, Knopman DS. MCI is a clinically useful concept. *Int Psychogeriatr* 2006;18:394-402.
23. Modrego PJ, Ferrández J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. *Arch Neurol* 2004;61:1290-3.
24. Taragano FE, Allegri RF, Krupitzki H, et al. Mild behavioral impairment and risk of dementia: a prospective cohort study of 358 patients. *J Clin Psychiatry* 2009;70:584-92.
25. Rosenberg PB, Mielke MM, Appleby B, et al. Neuropsychiatric symptoms in MCI subtypes: the importance of executive dysfunction. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011;26:364-72.
26. Bidzan L, Bidzan M, Pączalska M. Aggressive and impulsive behavior in Alzheimer's disease and progression of dementia. *Med Sci Monit* 2012;18:190-7.
27. Brown PJ, Devanand DP, Liu X, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Functional impairment in elderly patients with mild cognitive impairment and mild Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:617-26.
28. Hughes TF, Chang CC, Bilt JV, et al. Mild cognitive deficits and everyday functioning among older adults in the community: the Monongahela-Youghiogheny Healthy Aging Team study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012;20:836-44.
29. Loewenstein DA, Amigo E, Duara R, et al. A new scale for the assessment of functional status in Alzheimer's disease and related disorders. *J Gerontol* 1989;44:P114-21.
30. Saunders NL, Summers MJ. Attention and working memory deficits in mild cognitive impairment. *J Clin Exp Neuropsychol* 2010;32:350-7.
31. Belleville S, Chertkow H, Gauthier S. Working memory and control of attention in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology* 2007;21:458-69.
32. Irish M, Lawlor BA, Coen RF, et al. Everyday episodic memory in amnesic mild cognitive impairment: a preliminary investigation. *BMC Neurosci* 2011;12:80.
33. Moulin CJ, James N, Freeman JE, et al. Deficient acquisition and consolidation: intertrial free recall performance in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004;26:1-10.
34. Braak H, Del Tredici K. The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty. *Acta Neuropathol* 2011;121:171-81.
35. Blennow K. Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease. *NeuroRx* 2004;1:213-25.
36. Maruyama M, Arai H, Sugita M, et al. Cerebrospinal fluid amyloid beta(1-42) levels in the mild cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. *Exp Neurol* 2001;172:433-6.
37. Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA* 2009;302:385-93.
38. Graff-Radford NR, Crook JE, Lucas J, et al. Association of low plasma Aβ<sub>42</sub>/Aβ<sub>40</sub> ratios with increased imminent risk for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2007;64:354-62.
39. Hansson O, Zetterberg H, Vanmechelen E, et al. Evaluation of plasma Aβ<sub>40</sub> and Aβ<sub>42</sub> as predictors of conversion to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2010;31:357-67.
40. Pennanen C, Kivipelto M, Tuomainen S, et al. Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiol Aging* 2004;25:303-10.
41. Apostolova LG, Dutton RA, Dinov ID, et al. Conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps. *Arch Neurol.* 2006;63:693-9.
42. Jack CR Jr, Shiung MM, Gunter JL, et al. Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology* 2004;62:591-600.
43. Tricco AC, Soobiah C, Berliner S, et al. Efficacy and safety of cognitive enhancers for patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2013;185:1393-401.



44. Russ TC. Cholinesterase inhibitors should not be prescribed for mild cognitive impairment. *Evid Based Med* 2014;19:101.
45. Huckans M, Hutson L, Twamley E, et al. Efficacy of cognitive rehabilitation therapies for mild cognitive impairment (MCI) in older adults: working toward a theoretical model and evidence-based interventions. *Neuropsychol Rev* 2013;23:63-80.
46. Gates NJ, Sachdev PS, Fiatarone Singh MA, et al. Cognitive and memory training in adults at risk of dementia: a systematic review. *BMC Geriatr* 2011;11:55.
47. Bidzan L, Ussorowska D. Czynniki ryzyka w otępieniach typu Alzheimerera. *Psychiatr Pol* 1995;29:297-306.
48. Zschucke E, Gaudlitz K, Ströhle A. Exercise and physical activity in mental disorders: clinical and experimental evidence. *J Prev Med Public Health* 2013;46 Suppl 1:S12-21.
49. Patel BB, Holland NW. Mild cognitive impairment: hope for stability, plan for progression. *Cleve Clin J Med* 2012;79:857-64.