

Przydatność prób fluencji słownej w rozpoznawaniu łagodnych zaburzeń poznawczych u pacjentów w podeszłym wieku

Usefulness of fluency tests in the diagnosis of mild cognitive impairment in elderly patients

Adam Bednorz

Szpital Geriatryczny im. Jana Pawła II w Katowicach

Streszczenie

Cel pracy. Celem pracy było określenie przydatności zadań fluencji słownej w rozpoznawaniu łagodnych zaburzeń poznawczych u pacjentów w podeszłym wieku. Zastosowane zadania służą do oceny funkcji wykonawczych, których osłabienie obserwowane jest na wczesnych etapach procesu neurodegeneracyjnego. **Material i metoda.** Badaniami objęto 100 pacjentów oddziału geriatrycznego przydzielonych do 2 grup liczących po 50 osób: pacjentów z rozpoznanymi łagodnymi zaburzeniami poznawczymi-MCI (grupa 1) i pacjentów bez zaburzeń poznawczych, stanowiących grupę kontrolną (grupa K). W badaniu wstępnym wykorzystano zestaw testów przesiewowych: MMSE (*ang. Mini Mental State Examination*), MoCA (*ang. Montreal Cognitive Assessment*), Test Rysowania Zegara (*ang. Clock Drawing Test*), Geriatryczną Skalę Oceny Depresji (*ang. Geriatric Depression Scale*). Na podstawie uzyskanych wyników i po uwzględnieniu kryteriów włączenia i wyłączenia osoby zostały zakwalifikowane do Grupy 1. Drugie badanie obejmowało zadania fluencji semantycznej (zwierzęta) oraz fluencji fonetycznej (słowa na literę „k”). Wskaźnikiem wykonania była liczba podanych słów. **Wyniki.** Uzyskano istotne statystycznie różnice między pacjentami z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi a osobami w poznawczej normie w wykonaniu testu MoCA ($p < 0,001$), Testu Rysowania Zegara ($p < 0,001$) oraz w zadaniach fluencji słownej zarówno w przypadku fluencji semantycznej, jak i fonetycznej ($p < 0,001$). **Wnioski.** Zadania fluencji słownej mogą być przydatne w rozpoznawaniu łagodnych zaburzeń poznawczych u pacjentów w podeszłym wieku. *Geriatrics 2021; 15: 129-137. doi: 10.53139/G.20211516*

Słowa kluczowe: łagodne zaburzenia poznawcze, funkcje wykonawcze, fluencja słowna

Abstract

Aim of study. The aim of the study was to determine the usefulness of verbal fluency test in the diagnosis of mild cognitive impairment in elderly patients. The applied test are used to assess executive functions, the weakening of which is observed at the early stages of the neurodegenerative process. **Material and Methods.** The study included 100 geriatric patients assigned to 2 groups of 50 people: patients with mild cognitive impairment – MCI (group 1) and patients with no cognitive impairment, which is a control group (group K). The preliminary screening test included: MMSE (Mini Mental State Examination), MoCA (Montreal Cognitive Assessment), Clock Drawing Test, Geriatric Depression Scale. On the basis of the obtained results and taking into account the inclusion and exclusion criteria, the persons were qualified to Group 1. The second study included additional neuropsychological diagnosis in which the following tests were performed in both groups: Verbal Fluency Test. **Results.** Statistically significant differences were obtained between patients with mild cognitive impairment and those in the cognitive norm during the MoCA test ($p < 0.001$), the Clock Drawing Test ($p < 0.001$) of the Verbal Fluency Test in both semantic and phonetic fluency ($p < 0.001$). **Conclusion.** The usefulness of Verbal Fluency Test in the recognition of mild cognitive impairment in elderly patients has been confirmed. *Geriatrics 2021; 15: 129-137. doi: 10.53139/G.20211516*

Keywords: mild cognitive impairment, executive function, verbal fluency

Wstęp

Aktualne prognozy demograficzne przewidują wzrost średniej długości życia i znaczny przyrost populacji osób starszych. Przewiduje się, że w 2030 roku w krajach rozwiniętych gospodarczo 65. rok życia przekroczy ok. 23% populacji, a w krajach rozwijających się ok. 10% [1,2]. Według najnowszych danych otępienie u osób po 65. roku życia występuje u około 1% osób, a powyżej 85. roku życia – u 10-35%. Z kolei łagodne zaburzenie poznawcze (*ang. MCI – mild cognitive impairment*) były rozpoznawane u 15-30% pacjentów po 60. roku życia. Aktualnie zachodzące procesy demograficzne nakazują założyć, że częstotliwość występowania choroby Alzheimera oraz innych zespołów otępiennych, dla których wiek jest głównym czynnikiem ryzyka, również może wzrosnąć odpowiednio do przewidywanego wzrostu liczebności populacji [3].

Współczesne kryteria diagnostyczne łagodnych zaburzeń poznawczych – MCI, które traktowane są jako stadium prodromalne otępienia, koncentrują się na poszerzeniu schematu klasyfikacji zaburzeń poznawczych, uwzględniając poza pamięcią również inne funkcje poznawcze. Coraz częściej postuluje się wyszczególnienie szeregu kombinacji deficytów w obrębie MCI: amnestycznego zaburzenia poznawczego (deficyt tylko w obrębie pamięci epizodycznej), tzw. *multi-domain amnesic MCI* (wielodomenowych zaburzeń poznawczych, które obejmują deficyt amnestyczny i deficyt innej funkcji poznawczej, np. funkcji wykonawczych) oraz nieamnestycznych zaburzeń poznawczych (tj. zaburzeń innej funkcji niż pamięć epizodyczna). Stwierdzono, że modele łączące różne miary poznawcze są wysoce predykcyjne i porównywalne z modelami obejmującymi biomarkery stanów przedklinicznych z licznych domen ulegających uszkodzeniom [4-6]. Dane z badań podłużnych mapujących wskaźniki pogorszenia sprawności poznawczej wskazują, że tempo uszkodzeń poszczególnych funkcji poznawczych jest nierównomierne, niektóre zanikają wcześniej, inne później, co powoduje, że ocena kliniczna poszczególnych obszarów poznawczych może być mniej lub bardziej przydatna w przewidywaniu progresji zaburzeń do zespołu otępiennego [7-9]. Wyniki poszczególnych prac różnią się, jeśli chodzi o określenie, która funkcja poznawcza jest najbardziej uszkodzona na wczesnym etapie fazy przedklinicznej [10,11]. Testy oceniające **sprawność pamięci epizodycznej** oraz **funkcji wykonawczych** były identyfikowane jako najlepsze indywidualne wskaźniki przyszłego otępienia [4,11-13]. Dane z badań sugerują, że

najlepsze wyniki można uzyskać dzięki połączeniu wielu testów obejmujących kilka funkcji poznawczych [14-15]. Z tego względu istnieje konieczność weryfikacji kolejnych narzędzi w badaniach empirycznych, zwłaszcza z zakresu funkcji wykonawczych, które mogłyby uzupełnić standardowe badanie przesiewowe wykonywane na oddziałach szpitalnych. Z tego względu zasadne wydaje się stworzenie krótkiej baterii testów neuropsychologicznych, posiadających wysokie wartości predykcyjne na poszczególnych etapach procesu neurodegeneracyjnego.

Zadania fluencji słownej stanowią krótką próbę kliniczną, która polega na wypowiedzeniu przez osobę badaną jak największej liczby słów z określonej kategorii znaczeniowej (tzw. fluencja semantyczna/kategorialna) lub słów na określoną literę (tzw. fluencja formalna/fonetyczna) w ciągu jednej minuty. Fluencja słowna zależy od wielu zmiennych indywidualnych m.in. wieku, płci, formalnego poziomu edukacji, a także od możliwości poznawczych, cech afektywnych (poziom lęku i depresji) i osobowościowych [16]. Zadania fluencji słownej są uważane za skuteczne wskaźniki oceny pamięci semantycznej, funkcji językowych oraz funkcji wykonawczych. Osłabienie fluencji słownej obserwuje się w wielu stanach klinicznych, w tym w afazji, ogniskowej padaczce i otępieniu alzheimerowskim [17-19]. Badania fluencji słownej z wykorzystaniem funkcjonalnego rezonansu magnetycznego wskazują na aktywację lewostronnej sieci obszarów korowych [20]. Kolejne prace, w których badano różne komponenty fluencji słownej sugerowały, że prawa półkula ma większy udział we fluencji opartej na kategoriach w porównaniu do fluencji opartej na literach [21,22]. Zarówno fluencja semantyczna, jak i fonetyczna angażują wiele regionów korowych wzdłuż znanych ścieżek językowych, w tym lewy zakręt czołowy dolny, przedni zakręt obręczy, lewe obszary skroniowe, górną korę ciemieniową, lewy hipokamp, wzgórze oraz mózdzek [23,24].

Pacjenci z otępieniem alzheimerowskim osiągają gorsze wyniki w zakresie fluencji semantycznej niż literowej [25-26]. Część badań wskazuje, że różnice w wykonywaniu fluencji słownej między osobami z MCI a osobami zdrowymi są stosunkowo niewielkie [27]. U pacjentów z MCI, u których zaobserwowano lepsze wyniki w zakresie fluencji słownej ryzyko konwersji do otępienia było mniejsze [28,29]. Pacjenci, którzy podawali mniejszą liczbę słów we fluencji semantycznej mieli dwukrotnie większe ryzyko rozwoju MCI podczas dalszej obserwacji. Wyniki badania Holtzera

i wsp.[30] ujawniły, że większa liczba słów w zarówno we fluencji semantycznej, jak i fonetycznej na początku badania wiązały się ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia MCI w przyszłości. Dane z badań podłużnych wskazują, że pogorszenie fluencji słownej może nie tyle stanowić czynnik ryzyka rozwoju otępienia, co być wczesną manifestacją kliniczną toczących się już procesów patologicznych w mózgu [29].

Celem pracy było określenie przydatności zadań fluencji słownej w rozpoznawaniu MCI u pacjentów w podeszłym wieku.

Materiał i metody

Uczestnicy i procedura

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej ds. Badań Naukowych przy Akademii Wychowania Fizycznego im. Jerzego Kukuczki w Katowicach (Uchwała Nr 2/1/2015).

Badania zostały przeprowadzone u 100 pacjentów hospitalizowanych w Szpitalu Geriatrycznym im. Jana Pawła II w Katowicach. Osoby włączone do badania zostały przydzielone do dwóch grup, liczących po 50 osób, ze względu na rozpoznanie:

- grupa pacjentów z rozpoznaniem MCI (Grupa I),
- grupa pacjentów bez zaburzeń poznawczych, stanowiąca grupę kontrolną (Grupa K).

Do badań zostali włączeni pacjenci po 60 r.ż., u których wynik testu MoCA wynosił ≥ 19 punktów. Ze względu na wskazywaną w literaturze wartość dyskryminacyjną poszczególnych testów przesiewowych, w rozpoznawaniu MCI głównym kryterium diagnostycznym okazał się test MoCA. Do Grupy I włączono pacjentów, którzy w skali MoCA uzyskali 19-25 punktów, a do Grupy K zostały włączone osoby z wynikiem 26-30 punktów w skali MoCA. Pacjenci w Grupie 1 w przesiewowej ocenie funkcji poznawczych przejawiali obniżenie w zakresie wielu domen poznawczych m.in. pamięci krótkotrwałej, uwagi dowolnej, funkcji wykonawczych, co pozwoliło na rozpoznanie wielodomenowych łagodnych zaburzeń poznawczych. Wśród czynników wykluczających udział w badaniu uwzględniono: niedosłuch i niedowidzenie, rozpoznany zespół otępienny, zaburzenia zachowania, upośledzenie czynności dnia codziennego (proste czynności dnia codziennego, czyli ADL [ang. *Activities of Daily Living*] poniżej 3 punktów), przebyty udar mózgu, przebyty uraz czaszkowo-mózgowy, zespół słabości, zespół parkinsonowski, padaczka, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba nowotworowa, objawowa niewydolność krążenia, oddechowa i nerek, choroby układu wewnętrznego wydzielania (nadczynność i niedoczynność tarczycy), niewyrównana cukrzyca, zaburzenia rozwojowe (dysgra-

Tabela I. Charakterystyka grup: zmienne demograficzne i wskaźniki biochemiczne

Table I. Characteristics of the groups: demographic variables and biochemical indices

	Grupa I (n=50)	Grupa K (n=50)	Istotność statystyczna różnicy (p)
Wiek (lata)	77,2±6,0	75,3±5,9	0,09
Płeć: Kobiety/Mężczyźni	45/5	42/8	
Liczba lat nauki	10,1±1,6	11,0±2,23	0,06
BMI (kg/m ²)	29,1±5,2	29,4±4,8	0,91
Obecność stresujących wydarzeń w przeciąg ostatnich 2 lat: Tak/Nie	14/86	13/87	NZ
Stęż. TSH w sur. (mIU/L)	2,88±3,74	2,48±2,50	0,5
Stęż. CRP w sur. (mg/dL)	11,6±1,4	10,3±1,5	0,37
Stęż. Wit. B12 w surowicy (pmol/L)	332,9±145,8	348,2±130,0	0,21
Natremia (mmol/L)	141,6±3,0	141,5±2,7	0,92
Kaliemia (mmol/L)	4,39±0,50	4,48±0,42	0,17
Albuminemia (g/L)	5,62±3,34	5,62±3,40	0,85
Kreatyninemia (mg/dL)	0,95±0,21	0,90±0,20	0,53
GFR (mL/min/1,73 m ²)	58,7±13,3	54,3±17,0	0,18
Hemoglobinemia (g/L)	13,3±1,2	13,0±1,5	0,32
TSH = hormon tyreotropowy, CRP = C reaktywne białko, GFR = wskaźnik filtracji kłębuszkowej			

fia), zaburzenia psychiczne, w tym depresja, schizofrenia paranoidalna, zespół zależności alkoholowej, stosowanie leków uspokajających, nasennych, nootropowych, prokognitywnych i substancji psychoaktywnych.

Grupy nie różniły się pod względem wieku, poziomu wykształcenia oraz wskaźników biochemicznych (tabela I).

Metody

W badaniu wstępnym pacjentów przyjętych na oddział geriatryczny wykorzystano następujący zestaw testów: MoCA, MMSE, Test Rysowania Zegara (TRZ), Geriatryczną Skalę Oceny Depresji (*ang. GDS – Geriatric Depression Scale*). Kolejne badanie obejmowało Test Fluencji Słownej. Między dwoma etapami badania było minimum dwa dni przerwy. Cały czas monitorowano zmienne mogące wpływać na wyniki uzyskane w badaniu, m.in. poziom nasilenia stresu, stan somatyczny pacjentów.

Poniżej przedstawiono zwięzły opis skal i testów użytych w badaniach:

MMSE – przesiewowy test do oceny funkcji poznawczych, którego wynik pozwala na stawianie hipotez na temat stanu aktywności poznawczej, sugerując brak zaburzeń poznawczych bądź też osłabienie funkcji poznawczych, czy wreszcie otępienie. Maksymalny ogólny wynik to 30 punktów, a wynik poniżej 24 punktów może wskazywać na proces otępienny. We wszystkich obliczeniach wykorzystano wynik skorygowany z uwzględnieniem wieku i wykształcenia osób badanych.

MoCA – narzędzie przesiewowe służące do oceny funkcji poznawczych; pozwala na ocenę różnych obszarów funkcjonowania: procesów uwagi, funkcji wykonawczych, pamięci, języka, funkcji wzrokowo-przestrzennych, myślenia koncepcyjnego, zdolności kalkulacyjnych oraz orientacji co do miejsca i czasu. Maksymalna liczba punktów możliwa do uzyskania wynosi 30, wynik wyższy niż 25 punktów jest uważany za prawidłowy, a wynik poniżej 19 punktów wiąże się z podejrzeniem otępienia.

Test Rysowania Zegara – test służy do oceny procesów analizy i syntezy wzrokowo-przestrzennej, planowania i myślenia abstrakcyjnego na materiale wzrokowym. Procedura polega na umieszczeniu przez osobę badaną cyfr na tarczy zegara oraz na rysowaniu wskazówek, mających pokazywać różne godziny. Istnieje wiele rodzajów oceny ilościowej; w niniejszej

pracy zastosowano rekomendowaną przez Polskie Towarzystwo Alzheimerowskie wersję wg Sunderlanda.

Fluencja słowna – zadaniem uczestnika było wymienianie nazw zwierząt oraz słów na literę „k” w ciągu jednej minuty. Wskaźnikiem była liczba podanych słów. W analizach uwzględniono liczbę poprawnych odpowiedzi; nazwy własne, słowa z różnymi zakończeniami / odmiany wymienionych słów, powtórzenia i persewacje były uważane za odpowiedzi nieprawidłowe, ale ze względu na ich niewielką liczbę nie poddano ich analizie.

Do przeprowadzenia złożonych analiz uzyskanych w badaniu danych wykorzystano program komputerowy Statistica 13.0 PL i arkusz kalkulacyjny Excel. Zebrane i wyodrębnione dane poddano analizie statystycznej. Wyniki były analizowane grupowo. Wykorzystano test Shapiro-Wilka do oceny normalności rozkładu parametrów. Następnie, jeśli było to możliwe, użyto testu t-t (lub testu Welcha dla próbek nieparzystych o nierównych wariancjach), w pozostałych przypadkach zastosowano test Manna-Whitney’a. W dalszej kolejności w celu określenia parametrów czułości i specyficzności poszczególnych testów wykorzystano metodę testu diagnostycznego z uwzględnieniem klinicznej oceny jako kryterium. W celu określenia wzajemnych korelacji wykorzystano korelację rang Spearmana. W ocenie statystycznej przyjęto poziom istotności $p < 0,05$.

Wyniki

W badaniach z użyciem MoCA i TRZ zaobserwowano istotne statystycznie różnice między pacjentami z Grupy I a osobami z Grupy K ($p < 0,01$; tabela II). Między badanymi grupami stwierdzono również istotną różnicę w zakresie GDS ($p < 0,01$), przy czym zarówno w Grupie I, jak i w Grupie K średnie wartości nie osiągały poziomu wskazującego na możliwe rozpoznanie zaburzeń depresyjnych. Analiza statystyczna nie wykazała istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami w badaniu z MMSE ($p = 0,07$). Wykazano istotne statystyczne różnice między pacjentami z Grupy I i z Grupy K w zakresie liczby słów wypowiedzianych w zadaniu fluencji słownej zarówno w odniesieniu do kryterium semantycznego, jak i formalnego. Mniej słów wypowiedzieli pacjenci z Grupy I ($p < 0,01$). Uzyskane wyniki prezentuje tabela II.

Ze względu na uzyskane różnice statystyczne w zakresie fluencji słownej podjęto próbę określenia parametrów czułości i swoistości. W przypadku flu-

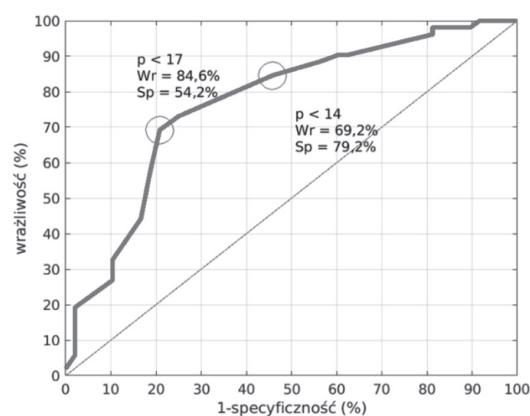
Tabela II. Charakterystyka testów przesiewowych oraz wykonanie zadań fluencji słownej (średnie i odchylenia standardowe)

Table II. Characteristics of screening tests and performance of verbal fluency tasks (means and standard deviations)

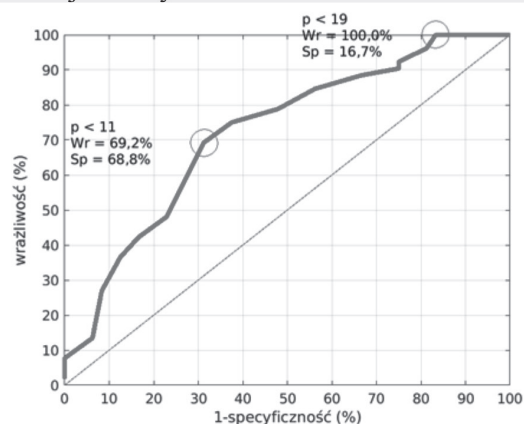
	Grupa I (n=50)	Grupa K (n=50)	Istotność statystyczna różnicy (p)
MMSE (punkty)	28,5±1,5	29,0±1,2	0,07
MoCA (punkty)	22,6±1,9	28,0±1,3	p <0,01
TRZ (punkty)	8,5±1,9	9,8±0,5	p <0,01
GDS (punkty)	4,9±3,3	3,2±3,1	p <0,01
Fluencja semantyczna (liczba wypowiedzianych słów)	13,38±4,31	18,60±5,93	p <0,01
Fluencja fonetyczna (liczba wypowiedzianych słów)	10,33±4,08	13,91±4,44	p <0,01

MMSE = Krótka Skala Oceny Stanu Psychicznego, MoCA = Montrealska Skala Oceny Funkcji Poznawczych, TRZ = Test Rysowania Zegara, GDS = Geriatryczna Skala Oceny Depresji

Fluencja semantyczna



Fluencja fonetyczna



Rycina 1. Punkty odcięcia dla Fluencji semantycznej oraz Fluencji fonetycznej

Figure 1. Cut-off points for Semantic Fluency and Phonetic Fluency

encji semantycznej dla MCI zaproponowano punkt odcięcia 17: wrażliwość (czułość) wyniosła 84,6%, specyficzność (swoistość) 54,2% oraz punkt odcięcia 14: wrażliwość (czułość) 69,2%, specyficzność (swoistość) 79,2%. W przypadku fluencji fonetycznej dla MCI zaproponowano punkt odcięcia 11: wrażliwość wyniosła 69,2%, specyficzność 68,8% oraz punkt odcięcia 19: wrażliwość 100%, specyficzność 16,7%. Uzyskane wyniki prezentuje rycina 1.

W dalszej analizie statystycznej obliczono współczynnik korelacji, ze względu na charakter skali wykorzystano testy rangowe. W odniesieniu do testów przesiewowych, w Grupie I korelacja test MoCA uzyskała istotną statystycznie dodatnią korelację z Fluencją semantyczną ($R = 0,34, p = 0,01$). Im wyższy wynik w teście MoCA, tym większa liczba słów wymienionych w zadaniu fluencji semantycznej. Wyniki prezentuje tabela III.

Tabela 3. Badania korelacyjne pomiędzy wskaźnikami określającymi wartości testów przesiewowych, a zadaniami fluencji słownej u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (n = 50)

Table 3. Correlation studies between the indicators determining the values of screening tests of the verbal fluency task in patients with mild cognitive impairment (n = 50)

Badane wskaźniki	MoCA		MMSE	
	R	p	R	p
Fluencja Semantyczna	0,34	0,01	-0,12	0,38
Fluencja Fonetyczna	0,04	0,78	-0,28	0,05

Dyskusja

Przeprowadzone analizy wykazały różnice między osobami z MCI a osobami z grupy kontrolnej w zadaniu fluencji słownej. Uzyskane wyniki pozostają zbliżone z rezultatami innych danych empirycznych. W badaniach Mirandez i wsp. [31] próby fluencji słownej różnicowały grupę osób w poznawczej normie od osób z MCI. Zaproponowany punkt odcięcia w przypadku fluencji semantycznej wyniósł 14. W przypadku fluencji fonetycznej zastosowano zestaw liter F, A, S. Podobny rezultat uzyskał Demetriu [32] w grupie 408 pacjentów (grupa kontrolna = 353, MCI = 55) – próby fluencji słownej różnicowały badane grupy. Wyniki badań Kima i wsp. [33] na grupie 655 pacjentów wykazały użyteczność zadań fluencji słownej jako wartościowego uzupełnienia dla MMSE w przypadku diagnozy MCI oraz zespołów otępiennych o różnej etiologii. Badania Tenga i wsp. [34] na grupie 399 pacjentów (78 z chorobą Alzheimera, 138 z amnestycznym MCI, 72 z uogólnionym MCI i 111 bez zaburzeń poznawczych) wykazały, że grupy pacjentów z otępieniem alzheimerowskim i amnestycznym MCI uzyskiwały gorsze wyniki w zakresie fluencji semantycznej oraz fonetycznej w stosunku do grupy kontrolnej. Zarówno fluencja fonetyczna, jak i semantyczna w przebadanej przez Clarka i wsp. [35] grupie 239 pacjentów także okazały się istotnym wskaźnikiem różnicującym grupę kliniczną od osób w poznawczej w normie.

Zaobserwowano zróżnicowane wzory generowania słów w zależności od patologii układu nerwowego. Pacjenci w stadiach przedklinicznych otępienia alzheimerowskiego wymieniali mniej słów w zakresie fluencji semantycznej, podczas gdy pacjenci u których w przyszłości rozwinęło się otępienie naczyniowe mieli większe trudności w zakresie fluencji fonetycznej.

W niniejszej pracy pacjenci z Grupy I podawali mniej słów w przypadku kryterium literowego (fluencja fonetyczna) i kategoryjnego (fluencja semantyczna) w stosunku do osób w grupie kontrolnej. W przypadku kryterium literowego (fluencja fonetyczna) istnieje większa nietypowość zadania względem powszechnie przyjmowanego semantycznego charakteru magazynowania i powiązania wiedzy ludzkiej w obszarze pamięci deklaratywnej, co mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki w badanych grupach. Kwestia określenia mechanizmu zaburzeń jest trudna, ponieważ obydwa typy zadań fluencji słownej angażują procesy pamięciowe i wykonawcze [36]. Z patologią półkuli lewej wiąże się obniżenie zdolności generowania

słów rozpoczynających się narzuconą głoską (fluencja literowa), podczas gdy w sytuacji uszkodzenia półkuli prawej większe trudności pojawiają się w przypadku kategorii (fluencja semantyczna). Fluencja słowna wymaga dostępu do zasobów leksykalnej/semantycznej pamięci długotrwałej, sprawności procesów wydobycia informacji z pamięci długotrwałej, a także efektywności działania funkcji wykonawczych, uwagi dowolnej oraz pamięci operacyjnej, koordynującej i monitorującej przebieg działania. Większość z tych procesów może być osłabiona już u pacjentów z MCI, co powoduje różnice z osobami w normie poznawczej.

Dane z neuroobrazowania wskazują, że w przypadku prodromalnych stanów otępienia alzheimerowskiego uszkodzeniu ulega także kora przedczołowa grzbietowo-boczna, co na poziomie objawów może manifestować się właśnie dysfunkcjami wykonawczymi i osłabieniem fluencji słownej [37]. Pacjenci z MCI prawdopodobnie stosują mniej efektywne strategie przeszukiwania pamięci, słabiej kontrolują przebieg zadania, w tym utrzymanie zgodności odpowiedzi z kryterium, co może manifestować się mniejszą liczbą słów podawanych w zadaniu fluencji słownej [38]. Patologia jąder podstawy prowadząca do dysfunkcji sieci neuronalnej odpowiedzialnej za procesy uwagi również może przyczynić się do trudności w zakresie pamięci operacyjnej na poziomie wydobywania informacji i wpływać na uzyskane wyniki. Prawdopodobnie naturalna fluencja słowna zależy również od struktur hipokampa w stopniu o wiele większym niż do tej pory uważano. Dowodem wspierającym te obserwacje są rezultaty pochodzące z badań nad otępieniem alzheimerowskim i otępieniem semantycznym wskazujące, że za zaburzenia fluencji semantycznej w tych schorzeniach odpowiadają struktury hipokampa i przednia część płatów skroniowych [39,40].

Istotnie statystycznie korelacje między testem MoCA a zadaniami fluencji semantycznej również pozostają spójne z danymi z innych badań. Na podstawie badań o charakterze metaanaliz oceniających właściwości psychometryczne rekomendowanych testów przesiewowych na przestrzeni ostatnich 10 lat wykazano, że największą czułością i swoistością dla MCI odznaczał się test MoCA [41].

Chociaż fluencja słowna może być przydatnym markerem neuropsychologicznym ryzyka otępienia, to należy wskazać na jej niespecyficzność. Zadania fluencji są łatwe do przeprowadzenia, natomiast złożone pod względem liczby funkcji poznawczych zaangażo-

wanych w ich wykonanie. Z tego względu utrudnione może być wyszczególnienie domen poznawczych, takich jak pamięć operacyjna czy semantyczna, które pozostają obniżone [29].

Podsumowując, zadania fluencji słownej mogą być przydatne w rozpoznawaniu łagodnych zaburzeń poznawczych u pacjentów w starszym wieku. Należy podkreślić, że powinny być stosowane jedynie w połączeniu z innymi testami przesiewowymi jako uzupełnienie diagnostyki neuropsychologicznej.

Wskazując na ograniczenia w niniejszej pracy, należy przede wszystkim wskazać na małą liczebność badanych grup oraz konieczność wprowadzenia grupy pacjentów z rozpoznaniem zespołem otępiennym.

W przyszłych badaniach należałoby w przypadku zadań fluencji słownej zaproponować bardziej rozbudowaną wersję poprzez dodanie słów na literę S, P, W oraz kategorii: owoców, warzyw, zawodów. Część badań proponowała dodatkowe uwzględnienie w analizie klastrów, przełączeń oraz 30-sekundowych interwałów w celu określenia tempa realizacji zadania [32,42].

W przypadku MCI brakuje wystandaryzowanego schematu diagnostycznego z wyszczególnieniem wartości dyskryminacyjnej poszczególnych testów wykorzystywanych w diagnostyce neuropsychologicznej oraz punktów odcięcia [43,44]. Spektrum deficytów poznawczych pomiędzy normalnym fizjologicznym starzeniem się a zespołem otępiennym jest na tyle szerokie, że coraz częściej podkreśla się konieczność oszacowania wartości diagnostycznej poszczególnych testów. Ciągłe nie ma konsensusu, jak funkcje wykonawcze powinny być mierzone w praktyce klinicznej, a także brakuje badań klinicznych określających współwystępowanie dysfunkcji wykonawczych w amnestycznym i nieamnestycznym MCI. W niniejszej pracy zaproponowano punkty odcięcia dla testów mierzących funkcje wykonawcze, natomiast wymagają one kolejnych empirycznych weryfikacji przede wszystkim w badaniach longitudinalnych w celu pełnego oszacowania trafności wykorzystanych testów w ocenie ryzyka konwersji do zespołu otępiennego. Systematyczna i wszechstronna dokumentacja poziomu funkcji poznawczych jest istotna dla monitorowania stanu pacjenta na przestrzeni czasu. Obecnie w przypadku MCI uwzględnia się całe spektrum zmiennych z uwzględnieniem stanu poznawczego, biologicznych markerów, dynamiki czasowej objawów oraz innych (modyfikowalnych lub nie) czynników ryzyka [45]. W następnych latach można spodziewać się prawdopo-

dobnego rozwoju zintegrowanych modeli zawierających testy oceniające funkcje poznawcze, genetyczne czynniki ryzyka oraz trajektorię zmian na przestrzeni lat [46]. Ponadto, możliwe jest sukcesywne obniżanie proggu wiekowego, od którego zalecane będzie monitorowanie sprawności poznawczej z wykorzystaniem biomarkerów oraz testów oceniających sprawność poznawczą. Uwzględnienie tak wielu domen może spowodować, że koncept MCI stopniowo ulegnie zanikowi w takiej formie, w jakiej funkcjonuje on obecnie. Coraz lepsze charakterystyki spektrum objawów neurodegeneracyjnych, jakie mogą zagwarantować techniki neuroobrazowania z wydzieleniem stanu poszczególnych części mózgowia, uzupełnione o skomputeryzowane metody badania neuropsychologicznego, modyfikowalne czynniki ryzyka oraz wskaźniki monitorowania zmian na przestrzeni lat, będą w stanie dokładniej określić ryzyko konwersji do zespołu otępiennego u poszczególnych pacjentów, zastępując ogólne kategorie diagnostyczne jak MCI bardziej zindywidualizowanymi predykcjami. Badania coraz częściej obejmują przedkliniczne stadia MCI, wskazując, że wydajność poznawcza spada na kilka lat przed postawieniem diagnozy MCI, co jest zgodne z wczesnym obrazem neuropatologicznym, a na poziomie klinicznym manifestuje się deficytami w zakresie uczenia się i przywoływania informacji z pamięci epizodycznej w testach psychologicznych o większej czułości niż wykorzystywanych w przesiewowej ocenie funkcji poznawczych [47].

Zadania fluencji słownej również pozostają wrażliwym wskaźnikiem różnicującym osoby w poznawczej normie od grup znajdujących się we wczesnej fazie deficytów poznawczych, jeszcze zanim osoba uzyska rozpoznanie MCI lub otępienia.

Wnioski

Próby fluencji słownej mogą być przydatne w rozpoznawaniu łagodnych zaburzeń poznawczych u pacjentów w podeszłym wieku jako uzupełnienie testów przesiewowych.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Adam Bednorz

Szpital Geriatryczny im. Jana Pawła II
ul. Morawa 31 40-353 Katowice

☎ (+48 32) 256 81 49

✉ adam.bednorz@emc-sa.pl

Piśmiennictwo/References

1. Prince M, Wimo AGM, Ali GC i wsp. World Alzheimer Report 2015: the global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. Alzheimer's Disease International; London 2015.
2. Ngo J, Holroyd-Leduc JM. Systematic review of recent dementia guidelines. *Age Ageing* 2015;44(1):25–33.
3. Wiberg P, Waern M, Billstedt E i wsp. Secular trends in the prevalence of dementia and depression in Swedish septuagenarians 1976–2006. *Psychol Med* 2013;43:2627–34.
4. Gomar JJ, Bobes-Bascaran MT, Conejero-Goldberg C i wsp. Utility of combinations of biomarkers, cognitive markers, and risk factors to predict conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease in patients in the Alzheimer's disease neuroimaging initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68(9):961-9.
5. Payton NM, Rizzuto D, Fratiglioni L i wsp. Combining Cognitive Markers to Identify Individuals at Increased Dementia Risk: Influence of Modifying Factors and Time to Diagnosis. *J Int Neuropsychol Soc* 2020 Sep;26(8):785-797.
6. Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C i wsp. Mild cognitive impairment: A concept in evolution. *J Intern Med* 2014;275:214–28.
7. Dickerson BC, Sperling RA, Hyman BT i wsp. Clinical prediction of Alzheimer disease dementia across the spectrum of mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1443-50.
8. Petersen R.C.: Mild Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis)*, 2016; 22(2 Dementia):404–18.
9. Cloutier S., Chertkow H, Kergoat MJ I i wsp. Patterns of cognitive decline prior to dementia in persons with mild cognitive impairment. *J. Alzheimers Dis.* 2015;47(4):901-13.
10. Amieva H, Le Goff M, Millet X i wsp. Prodromal Alzheimer's disease: Successive emergence of the clinical symptoms. *Annal Neurol* 2008;64(5):492-8.
11. Rajan KB, Wilson RS, Weuve J i wsp. Cognitive impairment 18 years before clinical diagnosis of Alzheimer disease dementia. *Neurology* 2015;85(10):898-904.
12. Eckerström C, Olsson E, Klasson N i wsp. Multimodal prediction of dementia with up to 10 years follow up: The Gothenburg MCI study. *J Alzheimers Dis* 2015;44(1):205-14.
13. Ewers M, Walsh C, Trojanowski JQ i wsp. Prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia based upon biomarkers and neuropsychological test performance. *Neurobiol of Aging* 2012;33(7):1203-14.
14. Belleville S, Fouquet C, Hudon C i wsp. Neuropsychological measures that predict progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's type dementia in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychol Rev* 2017;27(4):328–53.
15. Palmer K, Backman L, Winblad B i wsp. Detection of Alzheimer's disease and dementia in the preclinical phase: Population based cohort study. *BMJ* 2003;326(7383):245–7.
16. Szepietowska M, Lipan J. Fluencja słowna neutralna i afektywna u chorych z uszkodzeniem prawej, lewej lub obu półkul mózgu. *Psychiatr Pol* 2012, XLVI (4):539-51.
17. Rodríguez-Aranda C, Waterloo K, Johnsen S i wsp. Neuroanatomical correlates of verbal fluency in early Alzheimer's disease and normal aging. *Brain Lang* 2016;15:24-35.
18. Metternich B, Buschmann F, Wagner K i wsp. (2014). Verbal fluency in focal epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychol. Rev* 2014;24:200-218.
19. Baldo JV, Schwartz S, Wilkins D i wsp. Double dissociation of letter and category fluency following left frontal and temporal lobe lesions. *Aphasiol* 2010;24:1593-1604.
20. Birn RM, Kenworthy L, Case L i wsp. Neural systems supporting lexical search guided by letter and semantic category cues: a self-paced overt response fMRI study of verbal fluency. *Neuroimage* 2010;49:1099-107.
21. Nagels A, Kircher T, Dietsche B i wsp. Neural processing of overt word generation in healthy individuals: the effect of age and word knowledge. *Neuroimage* 2012;61:832-40.
22. Glikmann-Johnston Y, Oren N, Hendler T i wsp. Distinct functional connectivity of the hippocampus during semantic and phonemic fluency. *Neuropsychology* 2015;69:39-49.
23. Biesbroek JM, van Zandvoort MJE, Kappelle L. Shared and distinct anatomical correlates of semantic and phonemic fluency revealed by lesion-symptom mapping in patients with ischemic stroke. *Brain Struct. Funct* 2016;221:2123-34.
24. Robinson G, Shallice T, Bozzali M i wsp. The differing roles of the frontal cortex in fluency tests. *Brain* 2015;135:2202-14.
25. Brandt J, Manning KJ. Patterns of word-list generation in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin Neuropsychol* 2009;23:870-879.
26. Mueller KD, Kosciak RL, LaRue A i wsp. Verbal Fluency and Early Memory Decline: Results from the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention. *Arch Clin Neuropsychol* 2015;30(5):448-57.
27. Malek-Ahmadi M, Small BJ, Raj A. The diagnostic value of controlled oral word association test-FAS and category fluency in single-domain amnesic mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;32(4):235-40.
28. Amieva H, Jacqmin-Gadda H, Orgogozo JM i wsp. The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study. *Brain* 2005;128:1093-101.
29. Sutin AR, Stephan Y, Terraciano A. Verbal Fluency and Risk of Dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2019;34(6): 863-7.

30. Holtzer R, Jacobs S, Demetriu E *wsp.* Intra-Individual Variability in Verbal Fluency Performance is Moderated by and Predictive of Mild Cognitive Impairments *Neuropsychology*. 2020 January;34(1):31-42.
31. Mirandez RM, Aprahamian I, Talib LL *i wsp.* Multiple category verbal fluency in mild cognitive impairment and correlation with CSF biomarkers for Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2017;29(6):949-58.
32. Demetriu E, Holtzer R. Mild Cognitive Impairments Moderate the Effect of Time on Verbal Fluency Performance. *J Int Neuropsychol Soc* 2016; 23(1):44-55.
33. Kim JW, Lee DY, Seo EH *i wsp.* Improvement of Screening Accuracy of Mini-Mental State Examination for Mild Cognitive Impairment and Non-Alzheimer's Disease Dementia by Supplementation of Verbal Fluency Performance. *Psychiatry Investig* 2014;11(1):44-51.
34. Teng E, Leone-Friedman J, Lee GJ *i wsp.* Similar Verbal Fluency Patterns in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Arch Clin Neuropsychology* 2013;28(5):400-10.
35. Clark LJ, Gatz M, Zheng L *i wsp.* Longitudinal verbal fluency in normal aging, preclinical, and prevalent Alzheimer's disease. *Am J Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009;24: 461-8.
36. Szepietowska E, Hasiec T, Jańczyk-Mikoś A. Fluencja słowna i niewerbalna w różnych stadiach i formach choroby Parkinsona. *Psychoger Pol* 2012;9(4):137-148.
37. Bush BA, Vogt J, Holmes J. Dorsal anterior cingulate cortex: a role in reward-based decision making. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2002;99(1): 523-8.
38. Keil K, Kasniak AW. Examining executive function in individuals with brain injury: A review. *Aphasiol* 2002;16:305-35.
39. Ryu SH, Kim KW, Kim S *i wsp.* Normative study of the category fluency test (CFT) from nationwide data on community-dwelling elderly in Korea. *Arch Gerontol Geriatr* 2012;54(2):305-9.
40. Westmacott R, Black SE, Freedman M *i wsp.* The contribution of autobiographical significance to semantic memory: evidence from Alzheimer's disease, semantic dementia, and amnesia. *Neuropsychologia* 2004;42(1):25-48.
41. Larner AL. *Pragmatic Test Accuracy Studies A*. Springer 2020.
42. Nikolai T, Bezdicek O, Markova H *i wsp.* Semantic verbal fluency impairment is detectable in patients with subjective cognitive decline. *Appl Neuropsychol Adult* 2017;26:1-10.
43. Chapman KR, Bing-Canar H, Alosco ML *i wsp.* Mini mental state examination and logical memory scores for entry into Alzheimer's disease trials. *Alzheimers Res Ther* 2016;8:9.
44. Clark LR, Kosciak RL, Nicholas CR *i wsp.* Mild cognitive impairment in late middle age in the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention Study: prevalence and characteristics using robust and standard neuropsychological normative data. *Arch Clin Neuropsychol* 2016;31:675-88.
45. Ritchie CW, Smailagic N, Noel-Storr AH *i wsp.* CSF tau and the CSF tau/ABeta ratio for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; (3): 1-102.
46. Koychev I. Deep and frequent phenotyping study team. PET Tau and Amyloid- β burden in mild Alzheimer's disease: divergent relationship with age, cognition, and cerebrospinal fluid biomarkers. *J Alzheimers Dis* 2017;60:283-93.
47. Mistridis P, Krumm S, Monsch AU *i wsp.* The 12 Years Preceding Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease: The Temporal Emergence of Cognitive Decline. *J Alzheimers Dis* 2015;48:1095-107.