



Łagodne zaburzenia funkcji poznawczych

Ronald C. Petersen, M.D., Ph.D.

Mild Cognitive Impairment

Department of Neurology, Mayo Clinic College of Medicine, and the Mayo

Clinic Alzheimer's Disease Research Center – obie placówki w Rochester, Minnesota, USA

Tłum. prof. Łukasz Świącicki

Artykuł rozpoczyna się opisem przypadku ilustrującym powszechnie znane zagadnienie kliniczne. Następnie zaprezentowano dane z piśmiennictwa na poparcie różnych metod postępowania, uzupełnione przeglądem oficjalnych wytycznych (jeśli takie istnieją). Na zakończenie autorzy przedstawiają własne zalecenia kliniczne.

Siedemdziesięcioletnia kobieta zauważyła u siebie zaburzenia pamięci narastające w ciągu ostatnich 6-12 miesięcy. Wprawdzie zawsze miała pewne trudności z przypominaniem sobie imion lub nazwisk znajomych, jednak ostatnio pojawiły się problemy z pamiętaniem o umówionych spotkaniach czy niedawno przeprowadzonych rozmowach telefonicznych, przy czym proces ten postępował skrycie. Kobieta funkcjonuje samodzielnie, prowadzi samochód, płaci rachunki, jej wygląd nie odbiega od normy. Badanie stanu psychicznego ujawniło niewielkie trudności w postaci opóźnionego odtwarzania czterech słów, jednak wyniki ogólnie nie odbiegały od normy. Czy pacjentka cierpi na łagodne zaburzenia funkcji poznawczych? Jak należy postępować w jej przypadku?

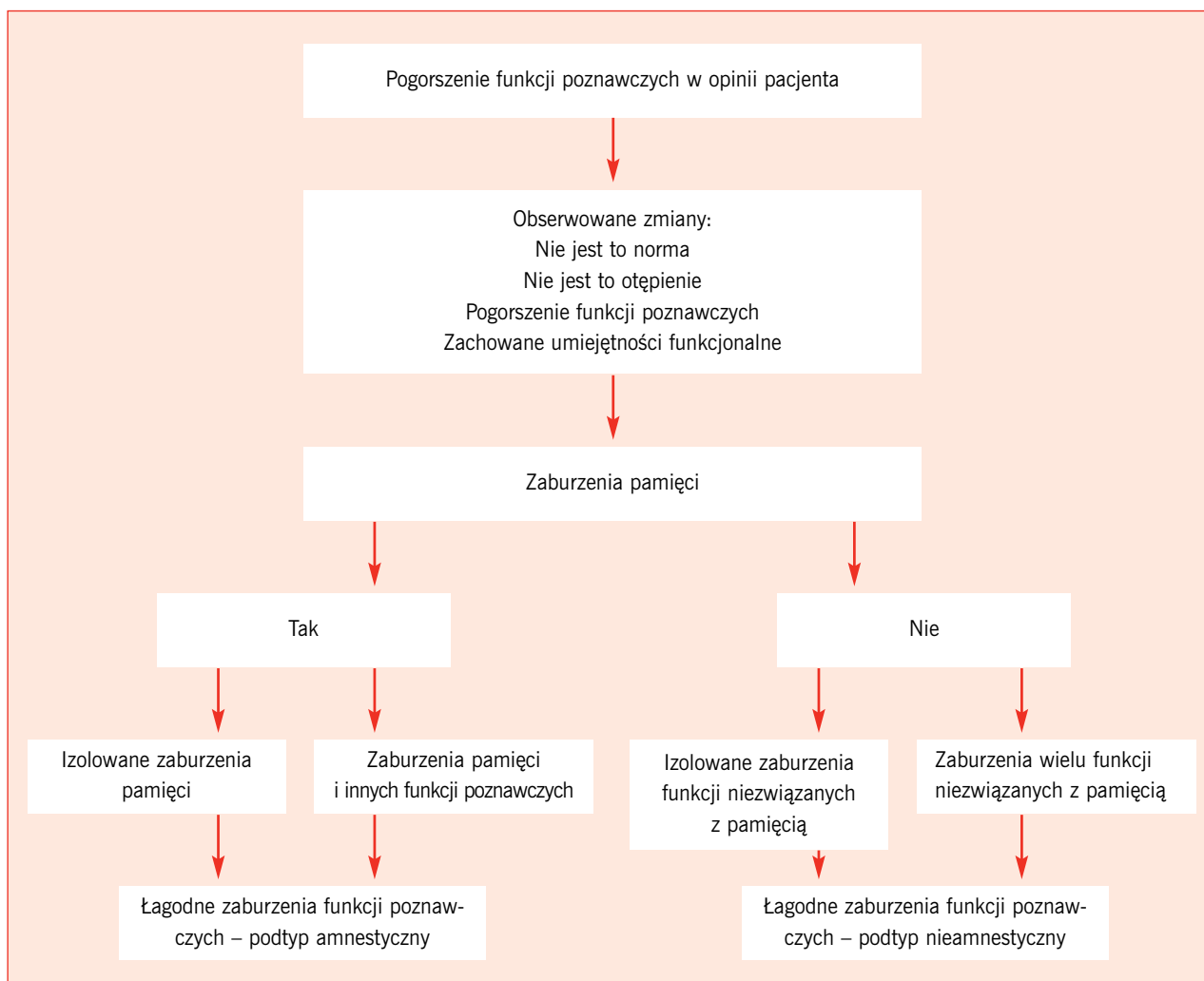
Problem kliniczny

Łagodne zaburzenia funkcji poznawczych (MCI – *mild cognitive impairment*) to stan pośredni pomiędzy zmianami obserwowanymi w procesie starzenia się a zaburzeniami spełniającymi kryteria rozpoznania otępienia czy często choroby Alzheimera.¹ U większości ludzi w ciągu życia obserwuje się stopniowe pogarszanie się funkcji poznawczych, głównie w zakresie pamięci. W normalnym procesie starzenia się zwykle jest ono niewielkie i mimo że może być dla pacjenta niekomfortowe, nie wpływa na jego codzienną aktywność życiową. Tylko nieliczni, zwykle 1 osoba na 100, przechodzą przez życie bez widocznego pogorszenia funkcji poznawczych, a osoby te uważa się za starzejące się szczęśliwie. Starzenie się może jednak przebiegać mniej korzystnie i może mu towarzyszyć bardziej nasilone obniżenie funkcji poznawczych niż typowo związane z wiekiem. Pogorszenie w tym przypadku zwykle zauważają osoby, które go doświadczają, natomiast rzadko otoczenie. Zjawiskiem tym, określanym właśnie mianem łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych, zajmują się ostatnio zarówno klinicyści, jak i naukowcy.²

Łagodne zaburzenia funkcji poznawczych można podzielić na dwa podtypy: amnestyczny i nieamnestyczny.³ Podtyp amnestyczny charakteryzuje upośledzenie funkcji pamięci, które – choć ma znaczenie kliniczne – nie spełnia kryteriów rozpoznania otępienia. Zwykle pacjenci i ich rodziny zauważają postępujące pogorszenie pamięci, jednak ponieważ inne funkcje poznawcze: wykonawcze, językowe oraz wzrokowo-przestrzenne, są względnie zachowane, pacjent funkcjonuje normalnie, może poza niewielkim obniżeniem sprawności. Podtyp nieamnestyczny łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych można opisać jako niewielkie pogorszenie funkcji niezwiązanych z pamięcią, takich jak koncentracja uwagi, funkcje językowe oraz wzrokowo-przestrzenne (ryc. 1). Podtyp nieamnestyczny występuje rzadziej niż podtyp amnestyczny i może poprzedzać wystąpienie otępienia niezwiązanego z chorobą Alzheimera, takiego jak otępienie skroniowo-czołowe oraz otępienie z ciałami Lewiego.⁴ W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z amnestycznym podtypem łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych ponad 90% osób, u których nastąpiła progresja w kierunku otępienia, miało kliniczne objawy choroby Alzheimera.⁵

Szacowana częstość występowania MCI (*mild cognitive impairment*) wśród osób powyżej 65. r.ż. w badaniach populacyjnych waha się od 10 do 20%.⁶⁻¹⁰ W Mayo Clinic Study of Aging, prospektywnym populacyjnym badaniu przeprowadzonym w grupie osób bez rozpoznanego otępienia między 70. a 89. r.ż., częstość występowania podtypu amnestycznego szacowano na 11,1%, podczas gdy nieamnestycznego na 4,9%.¹¹

Wyniki kilku długoterminowych badań obserwacyjnych (*longitudinal research*) wskazują, że u większości pacjentów z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych występuje zwiększone ryzyko rozwoju otępienia.^{6,8-10} Częstość zachorowań na otępienie w USA wynosi 1-2% rocznie w populacji ogólnej, natomiast wśród osób z MCI jest istotnie wyższa i dla populacji osób funkcjonujących w społeczeństwie jest szacowana na 5-10%



□ Rycina 1. Algorytmy diagnostyczne rozpoznawania amnestycznych i nieamnestycznych łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych.

w ciągu roku,¹² a w przypadku osób przebywających w specjalistycznych ośrodkach na 10-15%. Różnicę można tłumaczyć tym, że zaburzenia poznawcze są zwykle bardziej zaawansowane u osób, które wymagają specjalistycznej pomocy medycznej.^{12,13} Niektóre dane wskazują, że u chorych z MCI powrót funkcji poznawczych do wartości prawidłowych może wynosić aż 25-30%, jednak ostatnie badania prospektywne wskazują, że sytuacja może być gorsza.⁹ Co więcej, ponieważ wystąpienie krótkoterminowej poprawy wcale nie oznacza, że później nie nastąpi kolejne pogorszenie, konieczne są dalsze badania z dłuższym okresem obserwacji, które pozwoliłyby stwierdzić, czy opisywane wskaźniki progresji są spójne z danymi długoterminowymi.

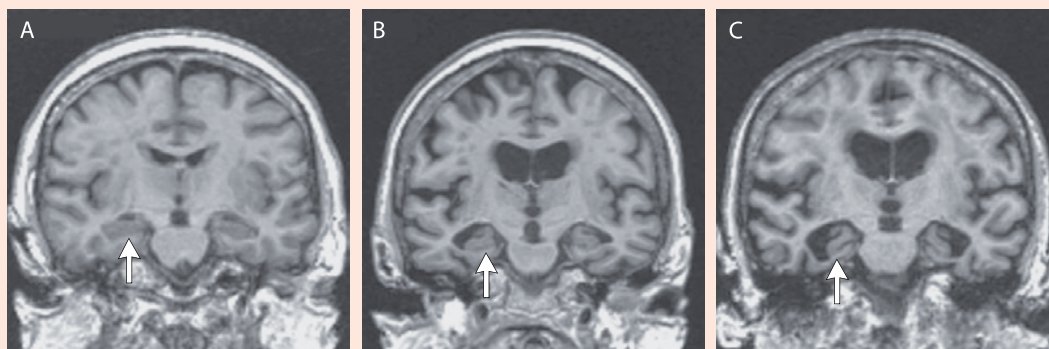
Metody badawcze i dowody

Ocena

Dla klinicystów wyzwaniem może być rozgraniczenie między łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych a zmianami obserwowanymi podczas prawidłowego procesu starzenia się. Niewielkie zaburzenia pamięci, przejawiające się odkładaniem

przedmiotów na niewłaściwe miejsce czy trudnościami w przypomnieniu sobie słów, mogą występować w związku z wiekiem u większości osób i prawdopodobnie są wpisane w normalne starzenie się. W przypadku łagodnych, amnestycznych zaburzeń funkcji poznawczych pogorszenie pamięci jest zwykle bardziej widoczne. Zazwyczaj u cierpiących na nie osób pojawiają się trudności z zapamiętaniem informacji, które wcześniej pamiętały z łatwością, takich jak terminy spotkań, treść rozmów telefonicznych czy bieżące wydarzenia, które normalnie wzbudziłyby ich zainteresowanie (np. dla fana sportu wyniki rozgrywek sportowych). Inne aspekty funkcjonowania pozostają przy tym w normie. Pogorszenie pamięci nie jest z reguły zauważalne dla otoczenia, widzą je głównie bliscy chorych.

Wywiad zwykle sugeruje pogorszenie funkcji poznawczych, na przykład pamięci. Do oszacowania stopnia tego pogorszenia konieczne może być jednak badanie neuropsychologiczne, zwłaszcza gdy deficyty są bardzo niewielkie. Badanie neuropsychologiczne może pomóc zwłaszcza w odróżnieniu łagodnych przypadków zaburzeń od normalnego starzenia się, jednak oce-



▣ Rycina 2. Obrazy MRI w płaszczyźnie czołowej u pacjentów bez zaburzeń funkcji poznawczych, z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych oraz z rozpoznaną chorobą Alzheimera.

Strzałki wskazują struktury hipokampa oraz jego postępującą atrofię charakteryzującą progresję od stanu normy (zdjęcie A) do łagodnych zaburzeń poznawczych (zdjęcie B) i choroby Alzheimera (zdjęcie C).

na testowa nie jest konieczna do ustalenia rozpoznania w rutynowej praktyce lekarskiej. Krótka ocena stanu psychicznego dokonana za pomocą Krótkiej Skali Oceny Stanu Psychicznego (MMSE – Mini-Mental State Examination) często nie pozwala wychwycić zaburzenia na wczesnym etapie. Bardziej użytecznymi narzędziami są Krótki Test Stanu Psychicznego (STSP – Short Test of Mental Status) oraz Montrealska Skala Oceny Funkcji Poznawczych (Montreal Cognitive Assessment)^{14,15} (obie są umieszczone w dodatku do artykułu, dostępne wraz z pełnym tekstem artykułu na NEJM.org). Relacja pacjenta może sugerować pogorszenie pamięci, natomiast wyniki testów neuropsychologicznych mogą okazać się prawidłowe. W przypadku niektórych chorób, takich jak depresja, możemy mieć do czynienia z przypadkami odwracalnych, łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych. Zaburzenia te mogą też wynikać z działań niepożądanych przyjmowanych przez pacjenta leków. Stany te należy wziąć pod uwagę przy zbieraniu wywiadu.

Rozróżnienie łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych i otępienia zwykle nie jest trudne. U chorych z otępieniem deficyty poznawcze zwykle upośledzają codzienną aktywność życiową na tyle, że nie są oni w stanie niezależnie funkcjonować w społeczeństwie. Informacji tych może dostarczyć pacjent lub członek jego rodziny. W rozpoznaniu otępienia mogą pomóc takie narzędzia jak Functional Activities Questionnaire, który pozwala określić, czy nasilenie upośledzenia codziennego funkcjonowania odpowiada pogorszeniu występującemu w przypadku otępienia, i może być stosowany w zakładach podstawowej opieki zdrowotnej (kwestionariusz ten został umieszczony w materiałach dodatkowych).¹⁶ Często do ustalenia właściwego rozpoznania wystarcza jednak staranne zebranie wywiadu.

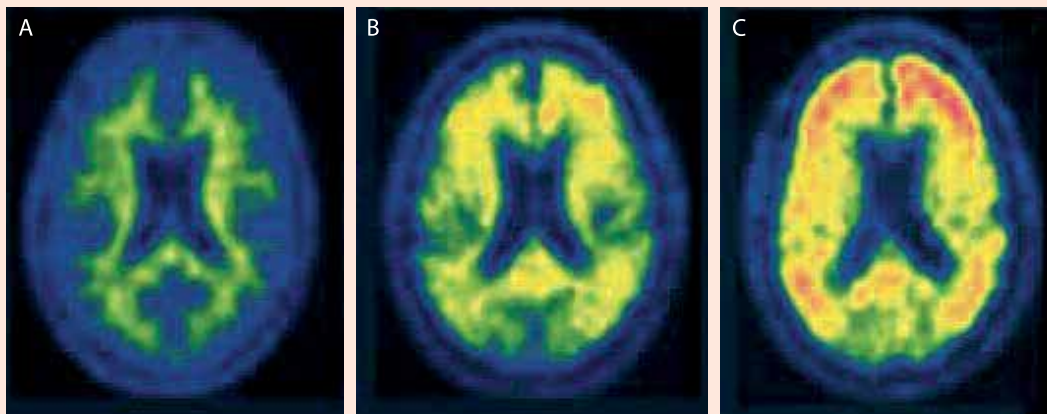
Ocena ryzyka progresji

Często pacjenci z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych oraz członkowie ich rodzin pytają o to, jakie jest ryzyko wystąpienia otępienia i kiedy może to nastąpić. Roczny współczynnik przejścia MCI w otępienie jest szacowany na 10%, istnieją jed-

nak czynniki, które mogą powodować szybszy rozwój otępienia. Stopień nasilenia zaburzeń funkcji poznawczych w momencie badania jest klinicznym predyktorem progresji. Wydaje się, że pogorszenie występuje szybciej u pacjentów, u których wyjściowo zaburzenia są bardziej nasilone.^{17,18} Prawdopodobnie dzieje się tak dlatego, że nasilenie choroby jest u tych pacjentów bliższe prognozy, od którego rozpoznajemy już otępienie. Dane z badań dynamicznych wskazywały, że progresja w kierunku otępienia przebiega gwałtowniej u osób będących nosicielami allelu $\epsilon 4$ genu apolipoproteiny E (apoE) w porównaniu z osobami, u których nie występuje ten allel.⁵ Obecnie jednak nie zaleca się przeprowadzania badania w kierunku jego obecności w rutynowej praktyce klinicznej.

W zidentyfikowaniu chorych, którzy znajdują się w grupie wysokiego ryzyka szybkiej progresji do otępienia, pomocne mogą okazać się informacje uzyskiwane za pomocą metod neuroobrazowania oraz testów na obecność różnych biomarkerów.^{19,20} Dane te są obiecujące, jednak ze względu na brak standaryzacji technik badawczych oraz brak określenia optymalnych punktów odcięcia pozwalających zidentyfikować grupy wysokiego ryzyka nie powinno się ich stosować w rutynowej praktyce klinicznej.

Obecnie, aby przewidzieć ryzyko progresji łagodnych zaburzeń poznawczych do otępienia, szczegółowo analizuje się wyniki obrazowania strukturalnego za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI – *magnetic resonance imaging*) (ryc. 2).^{19,20} Wyniki ostatnich badań populacyjnych wykazały, że u pacjentów z podtypem amnestycznym MCI, u których wielkość hipokampa plasuje się na ≥ 25 . centyla dla wieku i płci, stwierdza się dwu- lub trzykrotnie większe ryzyko progresji do otępienia w ciągu dwóch lat w porównaniu z osobami, u których wielkość hipokampa przekracza 75. centyl.²¹ Również wyniki innych pomiarów ilościowych, wskazujące np. na poszerzenie komór mózgowych, mogą także sugerować, że u danej osoby rozwinie się otępienie.²² Obecnie nie ma spójnych kryteriów, na których podstawie można stwierdzić atrofię hipokampa oraz innych proponowanych markerów progresji ocenianej na obrazie MRI. Konieczne są dal-



□ Rycina 3. Zdjęcia osiowych przekrojów mózgu uzyskane za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej wykonanej z użyciem izotopu ^{11}C wiążącego amyloid, określanego jako składnik znacznika Pittsburgh B.

Obszary zaznaczone na żółto i czerwono oznaczają miejsca gromadzenia się znacznika wiążącego amyloid odpowiadające złogom amyloidu. U osoby z prawidłowymi funkcjami poznawczymi nie obserwuje się gromadzenia znacznika (zdjęcie A), u osoby z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi widać umiarkowane gromadzenie znacznika (zdjęcie B), a u osoby z chorobą Alzheimera bardzo wyraźne gromadzenie znacznika (zdjęcie C).

sze badania, które pozwolą określić te parametry i stworzyć wytyczne, które można będzie zastosować w praktyce klinicznej.²³

W celu określenia ryzyka progresji do otępienia wykorzystuje się także techniki obrazowania czynnościowego, takie jak ^{18}F FDG-PET, czyli pozytonowa tomografia emisyjna (PET – *positron-emission tomography*) z użyciem ^{18}F -fluorodeoksyglukozy jako znacznika, pozwalające ocenić strukturę synaptyczną. Wyniki badań sugerują, że u pacjentów, u których w badaniu ^{18}F FDG-PET stwierdza się cechy hipometabolizmu w czołowych i ciemieniowych rejonach mózgu, występuje większe ryzyko szybkiej progresji z łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych do choroby Alzheimera w porównaniu z pacjentami, u których nie stwierdzono cech hipometabolizmu.^{24,25,26} Z kolei wyniki wielośrodkowego badania dynamicznego The Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative (ADNI; ClinicalTrials.gov, NCT01231971) wskazują na to, że u osób z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych, u których w badaniu za pomocą ^{18}F FDG-PET stwierdzono cechy obniżonego metabolizmu, ryzyko progresji do choroby Alzheimera w ciągu dwóch lat było 11 razy większe niż u osób z prawidłowym metabolizmem.²⁴

Proponowano także analizę markerów w płynie mózgowo-rdzeniowym jako predyktorów ryzyka progresji do choroby Alzheimera.²⁷ Wyniki badania przeprowadzanego w Szwecji wskazują, że u osób z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych obniżone stężenie dłuższej formy amyloidu β składającej się z 42 aminokwasów ($\text{A}\beta_{42}$) oraz podwyższone stężenie białka τ w płynie mózgowo-rdzeniowym wiążą się z większym ryzykiem rozwoju choroby Alzheimera niż u osób, u których wyniki te są prawidłowe (wskaźnik ryzyka [HR – *hazard ratio*] 17,7; przedział ufności [CI – *confidence interval*] 95%, 5,3 do 58,9). Podobne ryzyko względne progresji występowało w przypadku zmniejszenia wartości $\text{A}\beta_{42}$ w stosunku do białka τ badanego w płynie mózgowo-rdzeniowym.²⁸ Te ogólne założenia potwier-

dziło międzynarodowe badanie wielośrodkowe, w którym wzięło udział 750 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych,^{29,30} jednak zastosowano w nim różne punkty odcięcia dla wartości nieprawidłowych. W zależności od laboratoriów różnie określano rzetelność tych markerów, dlatego zanim zaczniemy myśleć o wprowadzaniu tych badań do rutynowej praktyki klinicznej, konieczna jest ich wcześniejsza standaryzacja.

Jako sposób stratyfikacji ryzyka proponuje się także zastosowanie obrazowania molekularnego, a szczególnie stwierdzenie obecności złogów amyloidu w mózgu (ryc. 3).³¹⁻³³ W kilku badaniach osób z MCI, u których w badaniu PET z użyciem wiążącego amyloid, zawierającego izotop ^{11}C znacznika PiB (Pittsburgh compound B) stwierdzono amyloid, następowała szybka progresja do choroby Alzheimera, w porównaniu z osobami, w których mózgu nie stwierdzono amyloidu.³⁴ Może to sugerować, że obecność amyloidu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych oznacza, że u danej osoby występuje wczesna postać choroby Alzheimera. Fakt, że amyloid został jednak stwierdzony w badaniach *post mortem* u osób bez objawów klinicznych, wskazuje na to, że jego wartość jako predyktora wymaga dalszych badań.³⁵

Leczenie

Nie należy mówić, że pacjenci z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych mają wczesną postać choroby Alzheimera, prodromalną chorobę Alzheimera lub łagodne zaburzenia funkcji poznawczych typu Alzheimera, gdyż najprawdopodobniej pacjent i jego rodzina usłyszą jedynie „choroba Alzheimera” i nie zrozumieją, że skojarzenie tych zmian z wystąpieniem choroby Alzheimera nie jest pewne.³⁶ Lekarz powinien także wyjaśnić, że choć łagodne zaburzenia funkcji poznawczych są stanem patologicznym, ich szczegółowe następstwa nie są jasno określone. Obecnie żadna z substancji leczniczych proponowanych do le-

Tabela 1. Proponowane kryteria oceny ryzyka konwersji łagodnych zaburzeń poznawczych do choroby Alzheimera*

Prawdopodobieństwo choroby Alzheimera	Obecność Aβ42	Cechy uszkodzenia neuronalnego
nieznane	nie badano	nie badano
niskie	wynik ujemny	brak takich cech
średnie	potwierdzona	nie badano
	nie badano	potwierdzono
wysokie	potwierdzona	potwierdzono

* Obecność Aβ42 można stwierdzić za pomocą PET mózgu oraz badania płynu mózgowo-rdzeniowego. Obecność uszkodzenia na poziomie neuronalnym można stwierdzić w badaniu MRI (np. atrofia hipokampa), przez stwierdzenie cech hipometabolizmu w badaniu PET z zastosowaniem ¹⁸F-fluorodeoksyglukozy (np. w obszarach ciemieniowo-skroniowych lub w okolicy przedklinka) lub za pomocą badania płynu mózgowo-rdzeniowego. Niskie stężenie Aβ42 i podwyższone stężenie τ w płynie mózgowo-rdzeniowym są związane z ryzykiem progresji do choroby Alzheimera, podobnie jak obniżona wartość stosunku stężenia Aβ42 do stężenia białka τ w płynie mózgowo-rdzeniowym. Jak dotąd nie ustalono punktów odcięcia, które należy przyjąć, by uznać te wartości za obniżone, średnie i podwyższone. Kryteria te były dotąd używane jedynie do celów badań naukowych. Na podstawie Albert i wsp.⁵⁰

czenia MCI nie uzyskała zgody amerykańskiej FDA (Food and Drug Administration). W kilku badaniach klinicznych kontrolowanych placebo nie wykazano istotnego obniżenia wskaźników progresji do otępienia wśród pacjentów z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi leczonych substancjami stosowanymi w terapii choroby Alzheimera (donepezyl, galantamina i rywastygmina, stosowane w dawkach standardowych dla choroby Alzheimera przez 2-4 lata).^{5,37-40} Wyniki jednego z badań, w którym oceniano wpływ stosowania wysokich dawek witaminy E (2000 j.m. dziennie) lub donepezylu u osób z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych wskazują na to, że donepezyl istotnie zmniejszał ryzyko progresji do choroby Alzheimera w ciągu pierwszych 12 miesięcy badania (a w ciągu 24 miesięcy w podgrupie pacjentów, którzy byli nosicielami allelu ε4 apoE), jednak nie miał istotnego wpływu na ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera w ciągu 34 miesięcy, co było pierwszym punktem końcowym badania. Witamina E nie powodowała zmniejszenia ryzyka progresji w żadnym ocenianym czasie.⁵

Powodem braku skuteczności obserwowanych w badaniach klinicznych interwencji u osób z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych może być, poza brakiem skuteczności leków, heterogenność badanej grupy. Próg rozpoznawania choroby w przypadku spektrum zaburzeń funkcji poznawczych przesuwa się na wcześniejszy moment, a niewielkie zaburzenia poznawcze mogą być spowodowane różnymi przyczynami, innymi niż choroby degeneracyjne mózgu. To powoduje, że trudno jest określić, czy interwencja terapeutyczna przyniosła wymierne korzyści.

Korzystne może się okazać stosowanie rehabilitacji poznawczej, w której skład wchodzi techniki zapamiętywania i kojarzenia oraz programy treningowe z użyciem komputera.^{41,42} Dane z systematycznego przeglądu publikacji dotyczących programów rehabilitacji poznawczej u osób z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych, włączając w to niektóre dane z badań klinicznych z randomizacją, wskazują na znaczną poprawę funkcjonowania poznawczego, ocenianego na końcu treningu.⁴²

Dane z badań obserwacyjnych wskazują na związek między obecnością u pacjentów z MCI sercowo-naczyniowych czynni-

ków ryzyka a wzrostem ryzyka wystąpienia progresji do otępienia. Trzeba zawsze brać pod uwagę obciążenia układu krążenia, mimo że nie ma dowodów na to, że modyfikacja czynników ryzyka spowalnia progresję choroby. W badaniu klinicznym prowadzonym z randomizacją, w którym zastosowano ADAS-Cog (Cognitive Subscale of the Alzheimer's Disease Assessment Scale), oceniono korzyści z zastosowania programu ćwiczeń fizycznych u osób skarżących się na zaburzenia pamięci (dynamiczny marsz przez 150 min tygodniowo) w porównaniu ze standardową opieką oraz edukacją. W grupie wykonującej ćwiczenia po 6 miesiącach odnotowano poprawę funkcji poznawczych (główny punkt końcowy badania), a niektóre korzyści zostały utrwalone, co wykazano w ocenie przeprowadzonej po 18 miesiącach.⁴³

Wątpliwości

W celu ustalenia przydatności różnych predyktorów pozwalających na określenie ryzyka progresji do stanu otępienia oraz ich roli w praktyce klinicznej konieczne są dalsze badania. Dane tych być może dostarczą wyniki badania ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative), prowadzonego w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie,^{27,44} oraz podobnych badań, które prowadzone są w Japonii, Europie i Australii. Jednym z ich celów jest lepsze zrozumienie roli odchyłań uwidocznionych w badaniu MRI (np. atrofi hipokampa)^{22,45}, wyników ¹⁸FDG-PET (cech hipometabolizmu w mózgu), markerów obecnych w płynie mózgowo-rdzeniowym (stężenia Aβ42 oraz białka τ) oraz roli wyników obrazowania molekularnego (złogi amyloidu w mózgu) w identyfikowaniu podgrup osób z amnestycznym typem łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych, u których prawdopodobnie rozwinie się kliniczna postać choroby Alzheimera.^{27,46,47} Główne wyzwania to ustalenie optymalnych punktów odcięcia dla tych testów oraz ujednoczenie ich względnej rzetelności (samodzielnie i w kombinacji). Niezbędne są dalsze badania kliniczne z randomizacją, które pozwoliłyby określić korzyści z leczenia farmakologicznego oraz interwencji polegających na zmianie stylu życia u osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi będących w grupie ryzyka szybkiej progresji do cho-

roby Alzheimera (na podstawie wyników neuroobrazowania oraz badań biomarkerów). Potencjalne korzyści z takich badań powinny być rozważone w stosunku do kosztów (nie tylko finansowych, ale także potencjalnych niekorzystnych efektów psychologicznych oraz braku możliwości długoterminowego ubezpieczenia zdrowotnego), szczególnie w obliczu braku metod terapeutycznych o dowiedzionej skuteczności.

Wytyczne towarzystw naukowych

W opublikowanym w 2001 r. przeglądzie badań The American Academy of Neurology rekomendowała klinicytom monitorowanie i obserwację pacjentów z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju otępienia, w szczególności typu Alzheimera.⁴⁸ Wytyczne są aktualizowane. Łagodne zaburzenia poznawcze nie znalazły miejsca w poprzednim wydaniu klasyfikacji DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), w obecnym wydaniu klasyfikacji znajdują się jednak stany poprzedzające otępienie podobne do łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych.⁴⁹

Niedawno ukazały się wytyczne The National Institute on Aging and the Alzheimer's Association, w których autorzy wskazują, że łagodne zaburzenia poznawcze mogą mieć to samo podłoże patofizjologiczne co choroba Alzheimera. Wnioski takie wyciągnięto na podstawie wyników badań obrazowych oraz oznaczeń biomarkerów (tab. 1).⁵⁰ Jak podkreślano powyżej, konieczne są dalsze badania, dzięki którym możliwe będzie ustalenie, na podstawie jakich kryteriów wyniki będą kwalifikowane jako nieprawidłowe. Nowe wytyczne odnoszą się bardziej do badań niż oceny klinicznej, oczekuje się jednak, że pomogą one usystematyzować postępowanie kliniczne.

Podsumowanie i zalecenia

Opisany we wstępie do artykułu przypadek 70-letniej kobiety, która ma kłopoty z pamięcią, ale jej codzienna aktywność życiowa jest prawidłowa, wskazuje, że u pacjentki można podejrzewać amnestyczny podtyp zaburzeń funkcji poznawczych. Wskazane jest przeprowadzenie badania neurologicznego oraz psychiatrycznego, co pozwoli na obiektywną ocenę jej funkcji poznawczych. Należy przy tym wykluczyć depresję. Jeśli wątpliwości dotyczą tego, czy nasilenie zaburzeń odpowiada zmianom

poznawczym związanym ze starzeniem się, wskazane może być zastosowanie testów neuropsychologicznych. Wykazanie zaburzeń pamięci o nasileniu większym niż spodziewane w tym wieku i przy tym wykształceniu, przy niemal nienaruszonych innych funkcjach poznawczych, takich jak koncentracja uwagi, funkcje wykonawcze, funkcje językowe oraz wzrokowo-przestrzenne, oraz samodzielnym funkcjonowaniu społecznym potwierdza rozpoznanie amnestycznych łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych. Badanie MRI ma na celu wykluczenie innych stanów, które mogą być związane z zaburzeniami pamięci (np. zmiany naczyniopochodne, guz lub wodogłowie). Neuroobrazowanie może także ukazać zmiany (takie jak atrofia hipokampa) wskazujące na zwiększone ryzyko szybkiego rozwoju choroby Alzheimera, jednak do określenia roli obrazowania metodą rezonansu magnetycznego konieczne są dalsze badania.

Należy przeprowadzić ponowną ocenę kliniczną po 6 miesiącach, aby skontrolować, czy zaburzenia pamięci narastają. Obecnie nie ma wskazań do stosowania testów w celu przewidywania ryzyka progresji zaburzeń (np. ¹⁸FDG-PET lub oznaczeń stężenia biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym) w rutynowej praktyce lekarskiej, jednak trzeba zachęcać pacjentów do udziału w badaniach naukowych oceniających te narzędzia. Obecnie nie ma zatwierdzonych przez FDA metod leczenia w tych stanach. Jak dotąd również badania nad lekami nie przyniosły pozytywnych wyników, a farmakoterapia jest kosztowna oraz wiąże się z możliwością wystąpienia działań niepożądanych. Trzeba zatem zachęcać pacjentów do wykonywania ćwiczeń fizycznych, czynności stymulujących intelekt, udziału w wydarzeniach społecznych, gdyż mogą one przynieść korzyści, a przy tym są obciążone niewielkim ryzykiem. Konieczne są dalsze badania, których wyniki pozwolą określić skuteczność tych metod w zmniejszaniu ryzyka progresji do otępienia w chorobie Alzheimera.

Adres do korespondencji:

Dr. Petersen at the Mayo Clinic, Department of Neurology, Gonda 8 South, 200 First St. SW, Rochester, MN

From The New England Journal of Medicine 2011 364:23: 2227-34. Translated and reprinted in its entirety by permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright 2011 © Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

Piśmiennictwo:

1. 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. [Erratum, *Arch Neurol* 1999;56:760.]
2. Petersen RC, Roberts RO, Knopman D, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol* 2009;66:1447-55.
3. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183-94.
4. Molano J, Boeve B, Ferman T, et al. Mild cognitive impairment associated with limbic and neocortical Lewy body disease: a clinicopathological study. *Brain* 2010;133:540-56.
5. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005;352:2379-88.
6. Busse A, Hensel A, Guhne U, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology* 2006;67:2176-85.
7. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, et al. CIND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factors, progression to dementia. *Neurology* 2007;68:1909-16.
8. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, et al. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med* 2008;148:427-34. [Erratum, *Ann Intern Med* 2009;151:291-2.]
9. Manly JJ, Tang MX, Schupf N, Stern Y, Vonsattel JP, Mayeux R. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Ann Neurol* 2008;63:494-506.
10. 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.
11. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, et al. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men: the Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology* 2010;75:889-97.
12. Farias ST, Mungas D, Reed BR, Harvey D, DeCarli C. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic vs. community-based cohorts. *Arch Neurol* 2009;66:1151-7.

13. Ganguli M, Chang CC, Snitz BE, Saxton JA, Vanderbilt J, Lee CW. Prevalence of mild cognitive impairment by multiple classifications: the Monongahela-Youthoghyeny Healthy Aging Team (MYHAT) project. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18:674-83.
14. Tang-Wai DF, Knopman DS, Geda YE, et al. Comparison of the Short Test of Mental Status and the Mini-Mental State Examination in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2003;60:1777-81.
15. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:695-9.
16. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol* 1982;37:323-9.
17. Visser PJ, Verhey F, Knol DL, et al. Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2009;8:619-27.
18. Dickerson BC, Sperling RA, Hyman BT, Albert MS, Blacker D. Clinical prediction of Alzheimer disease dementia across the spectrum of mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1443-50.
19. Jack CR Jr, Weigand SD, Shiung MM, et al. Atrophy rates accelerate in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology* 2008;70:1740-52.
20. 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. [Erratum, *Arch Neurol* 2007;64:1360-1.]
21. Jack CR Jr, Wiste HJ, Vemuri P, et al. Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain* 2010;133:3336-48.
22. McEvoy LK, Fennema-Notestine C, Roddey JC, et al. Alzheimer disease: quantitative structural neuroimaging for detection and prediction of clinical and structural changes in mild cognitive impairment. *Radiology* 2009;251:195-205.
23. Jack CR Jr, Barkhof F, Bernstein M, et al. Steps to standardization and validation of hippocampal volumetry as a biomarker in clinical trials and diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* (in press).
24. Landau SM, Harvey D, Madison CM, et al. Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Neurology* 2010;75:230-8.
25. Chetelat G, Desgranges B, de la Sayette V, Viader F, Eustache F, Baron JC. Mild cognitive impairment: can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology* 2003;60:1374-7.
26. Drzezga A, Grimmer T, Riemschneider M, et al. Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18)F-FDG PET. *J Nucl Med* 2005;46:1625-32.
27. Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, et al. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol* 2009;65:403-13.
28. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a followup study. *Lancet Neurol* 2006;5:228-34. [Erratum, *Lancet Neurol* 2010;67:949-56.]
29. 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.
30. De Meyer G, Shapiro F, Vanderstichele H, et al. Diagnosis-independent Alzheimer disease biomarker signature in cognitively normal elderly people. *Arch Neurol* 2010;67:949-56.
31. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004;55:306-19.
32. Engler H, Forsberg A, Almkvist O, et al. Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain* 2006;129:2856-66.
33. Forsberg A, Engler H, Almkvist O, et al. PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2008;29:1456-65.
34. Wolk DA, Price JC, Saxton JA, et al. Amyloid imaging in mild cognitive impairment subtypes. *Ann Neurol* 2009;65:557-68.
35. Knopman DS, Parisi JE, Salviati A, et al. Neuropathology of cognitively normal elderly. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;62:1087-95.
36. Roberts JS, Karlawish JH, Uhlmann WR, Petersen RC, Green RC. Mild cognitive impairment in clinical care: a survey of American Academy of Neurology members. *Neurology* 2010;75:425-31.
37. Feldman HH, Ferris S, Winblad B, et al. Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEX study. *Lancet Neurol* 2007;6:501-12. [Erratum, *Lancet Neurol* 2007;6:849.]
38. Winblad B, Gauthier S, Scinto L, et al. Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology* 2008;70:2024-35. [Erratum, *Neurology* 2010;75:1485.]
39. Thal LJ, Ferris SH, Kirby L, et al. A randomized, double-blind, study of rofecoxib in patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychopharmacology* 2005;30: 1204-15.
40. Doody RS, Ferris SH, Salloway S, et al. Donepezil treatment of patients with MCI: a 48-week randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2009;72:1555-61.
41. Massoud F, Belleville S, Bergman H, et al. Mild cognitive impairment and cognitive impairment, no dementia: Part B, therapy. *Alzheimers Dement* 2007;3:283-91.
42. Jean L, Bergeron ME, Thivierge S, Simard M. Cognitive intervention programs for individuals with mild cognitive impairment: systematic review of the literature. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18:281-96.
43. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2008;300:1027-37. [Erratum, *JAMA* 2009;301:276.]
44. Petersen RC, Aisen PS, Beckett LA, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): clinical characterization. *Neurology* 2010;74:201-9.
45. Fennema-Notestine C, McEvoy LK, Hagler DJ Jr, Jacobson MW, Dale AM. Structural neuroimaging in the detection and prognosis of pre-clinical and early AD. *Behav Neurol* 2009;21:3-12.
46. Jagust WJ, Landau SM, Shaw LM, et al. Relationships between biomarkers in aging and dementia. *Neurology* 2009;73:1193-9.
47. Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, et al. MRI and CSF biomarkers in normal, MCI, and AD subjects: predicting future clinical change. *Neurology* 2009;73:294-301.
48. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1133-42.
49. Ganguli M, Blacker D, Blazer DG, et al. Classification of neurocognitive disorders in DSM-5: a work in progress. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011;19:205-10.
50. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement* 2011 April 20 (Epub ahead of print).



Komentarz:
Prof. nadzw. dr hab. med.
Tadeusz Parnowski
II Klinika Psychiatryczna,
Instytut Psychiatrii
i Neurologii, Warszawa

Dyskusja dotycząca zaburzeń funkcji poznawczych nie spełniających kryteriów otępienia trwa już od 1962 r., kiedy V.A. Kral odróżnił łagodne zaburzenia funkcji poznawczych (*benign senescent forgetfulness*) od złośliwej utraty pamięci (*malignant senescent forgetfulness*).¹ Oba te pojęcia szybko ewoluowały: złośliwa utrata pamięci została zdefiniowana jako otępienie w międzynarodowych (ICD-10) i amerykańskich (DSM-IV) kryteriach klasyfikacyjnych. Jednocześnie przedstawiono naukowe kryteria rozpoznania: kliniczne (NINCDS-ADRDA – *National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*) i neuropatologiczne (CERAD – *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*), które miały zwiększać rzetelność rozpoznania.

Przez wiele lat głównym problemem związanym z rozpoznaniem łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych (MCI – *mild cognitive impairment*) było określenie:

- czy MCI są czynnikiem ryzyka wystąpienia otępienia, czy też jego początkiem (stanem przejściowym) pomiędzy fizjologicznym pogorszeniem sprawności funkcji poznawczych i otępieniem?
- jak długi powinien być okres obserwacji MCI?
- czy istnieje odrębna charakterystyka kliniczna (neuropsychologiczna) MCI?
- czy wystąpienie zaburzeń procesów poznawczych jest wystarczające do ustalenia rozpoznania, czy też należy uwzględnić inne objawy (np. pogorszenie funkcjonowania)?

We wszystkich kryteriach rozpoznawania MCI, w celu poprawy specyficzności, zalecono wykluczenie chorób i stanów, które mogły być przyczyną zaburzeń procesów poznawczych.

Każdy z poruszonych problemów został wielokrotnie przeanalizowany w licznych badaniach.² Stwierdzono, że MCI występują u 10-30% osób po 60. r.ż. i są stanem niejednorodnym. U 10-60% badanych osób w czasie obserwacji nie rozwija się otępienie. Odsetek osób, u których ono wystąpiło, zwiększał się wraz z długością obserwacji – do ponad 80% w badaniach kilkunastoletnich.² Stwierdzono także, że u osób, u których w przyszłości wystąpi otępienie, można stwierdzić pogorszenie pamięci epizodycznej, semantycznej, szybkości percepcji i fluencji werbalnej. W definiowaniu MCI pomocne okazało się stwierdzenie występowania: biomarkerów, które wykazują zmiany stężenia β -amyloidu (np. zwiększenie gromadzenia się depozytów β -amyloidu w mózgu, wiążących się ze znacznikiem (Pittsburgh Compound B), stwierdzonym w pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej (PET-PIB), lub zmniejszenie stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym) oraz biomarkerów wykazujących uszkodzenia neuronów (zwiększenie ilości białka τ w płynie mózgowo-rdzeniowym lub obniżenie wychwytu ¹⁸F-fluorodeoksyglukozy [FDG]) w specyficznych obszarach mózgu (kora skroniowo-ciemieniowa) stwierdzone w badaniu PET i atrofia hipokampa stwierdzona w strukturalnym badaniu MRI.

Okazało się, że otępienie rozwija się częściej u osób, które zgłaszają zaburzenia funkcji poznawczych mimo braku jakichkolwiek objawów klinicznych. Klasyczne już badanie Reisberga i wsp.³ wykazało, że w ciągu 7 lat obserwacji u ponad 50% osób skarżących się na zaburzenia pamięci wystąpiły łagodne zaburzenia poznawcze lub otępienie. Potwierdzono więc, że przynajmniej u części osób skargi na pogarszanie się pamięci są czynnikiem predykcyjnym otępienia. Problem ten wymaga jednak dalszych badań, ponieważ liczba czynników pogarszających funkcje poznawcze, zwłaszcza w wieku podeszłym, jest duża. Stwierdzenie zaburzeń funkcji poznawczych, które w przyszłości ulegną nasileniu do poziomu otępienia, wymaga bardzo dokładnego i sumiennego wywiadu włączającego

ocenę przebytych i obecnych chorób somatycznych, stosowanych leków (np. z działaniem antycholinergicznym) oraz czynników psychospołecznych (styl życia, aktywność, dieta itd.).

Ronald Petersen, autor przedstawionego artykułu, jest zwolennikiem traktowania łagodnych zaburzeń poznawczych jako odrębnego rozpoznania klinicznego.

Problemem praktycznym związanym z oceną takiego stanu jest brak adekwatnych, krótkich testów. Stosowana najczęściej Krótka Ocena Stanu Psychicznego (MMSE – *Mini-Mental State Examination*) została skonstruowana do oceny obecności i nasilenia choroby Alzheimera. Nie obejmuje objawów podkorowych, a więc nie pozwala na ocenę nasilenia naczyniowych zaburzeń funkcji poznawczych (VCI – *vascular cognitive impairment*), zaburzeń poznawczych w otępieniach podkorowych (choroba Parkinsona, płasawica Huntingtona, otępienie czołowo-skroniowe). Słusznie zatem zaleca R. Petersen stosowanie Krótkiego Testu Stanu Psychicznego (STSP – *Short Test of Mental State*) Kokmena⁴, który pozwala na rzetelną ocenę łagodnych zaburzeń poznawczych, zarówno korowych, jak i podkorowych. Test ten został zrewidowany i zaadaptowany do warunków polskich. Oczywiście, istnieje także wiele testów neuropsychologicznych, np. Test Uczenia się Językowego (*California Verbal Learning Test*), Test Uczenia się Skojarzeń (*Implicit Association Test*), Test Uczenia się Słowno-Słuchowego Reya (*Rey Auditory-Verbal Learning Test*), Test Łączenia Punktów (*Trail Making Test*), Test Figury Złożonej Reya-Osterrietha (*Rey-Osterrieth Complex Figure Test*), Test Płynności Figuralnej Ruffa (*Ruff Figural Fluency Test*) i wiele innych, lecz wymagają one dodatkowych umiejętności stosowania i długiego czasu wykonania.⁵

Praktyczne wskazówki rozpoznania łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych przedstawiają najnowsze zalecenia National Institute on Aging and the Alzheimer's Association:⁶

Ustalenie kryteriów klinicznych i w zakresie funkcji poznawczych

- Zwrócenie uwagi na zmianę w zakresie procesów poznawczych zgłaszaną przez pacjenta lub opiekuna albo klinicystę (np. dane z wywiadu lub kliniczna obserwacja pogarszania się funkcji poznawczych w czasie).
- Obiektywne dowody pogorszenia funkcji poznawczych w co najmniej jednym obszarze, zwykle dotyczącym pamięci (np. ustalone na podstawie badania sprawności funkcji poznawczych w wielu obszarach).
- Zachowana niezależność funkcjonowania.
- Brak otępienia.

Badanie etiologii łagodnych zaburzeń poznawczych zgodnych z patofizjologią choroby Alzheimera:

- Jeśli jest to możliwe, wykluczenie naczyniowych, urazowych i innych medycznych przyczyn pogorszenia procesów poznawczych.



- Jeśli jest to możliwe, przedstawienie dowodów długotrwałego pogarszania się procesów poznawczych.
- Jeśli jest to możliwe do uzyskania, uzyskanie pozytywnego wywiadu w kierunku czynników genetycznych choroby Alzheimera.

Problemy związane z rozpoznawaniem MCI występują na całym świecie. Każda instytucja, w której leczeni są pacjenci z zaburzeniami funkcji poznawczych, wypracowuje własny sposób rozpoznawania tej jednostki chorobowej. W Poradnik Psychogeriatrycznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w rozpoznaniu MCI uwzględnia się:

- Skargi pacjenta na uczucie narastania zaburzeń pamięci w ciągu ostatniego roku.
- Potwierdzenie tych skarg przez opiekuna i dowody na pogorszenie funkcjonowania codziennego (utrata dotychczasowych zainteresowań, rezygnacja z hobby, łatwe denerwowanie się, częstsze zadawanie pytań, niesprawność w zakresie dotychczas wykonywanych czynności, jak obsługa komputera, telewizora, pralki, gotowanie).
- Współistnienie przewlekłych chorób somatycznych (np. cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca) i stosowane leczenie (zwłaszcza polipragmazja).
- Wynik badania przesiewowego (wynik STSP 34-30 punktów; MMSE poniżej 26 punktów; wynik Geriatrycznej Skali Samooceny Depresji >10 punktów).
- Funkcje poznawcze u osób podejrzanych o MCI bada się co 6 miesięcy.

Najczęstszym błędem lekarzy popełnianym przy rozpoznawaniu łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych jest nieuwzględnianie dodatkowych czynników, które mogą pogarszać procesy poznawcze (np. utrata bliskiej osoby). Skargi na pogorszenie funkcji poznawczych nie są wystarczającym powodem do rozpoznania MCI. To zespół obja-

wów, których podstawą jest niesprawność intelektualna, ale ich skutkiem są zaburzenia zachowania występujące u 15-40% chorych (depresja, apatia, drażliwość, lęk). Zaburzenia zachowania są więc kolejnym celem pytań kierowanych do chorego i jego opiekuna.

Postępowanie terapeutyczne w MCI powinno być ostrożne. Stosowane na świecie i w Polsce inhibitory cholinesteraz (donepezyl, rywastygmina) mogą paradoksalnie pogarszać procesy poznawcze w tym okresie wskutek nadaktywności przekazywania cholinergicznego. Zwiększa się także liczba objawów niepożądanych. Warto przypomnieć, że leki te są zarejestrowane do stosowania tylko w rozpoznanym zespole otępiennym, natomiast ich przydatność w leczeniu profilaktycznym nie jest potwierdzona. W związku z tym zaleca się raczej oddziaływanie nefarmakologiczne (ćwiczenia pamięci, ruch, aktywność kontrolowana przez opiekuna), zmianę diety, odstawienie leków pogarszających funkcje poznawcze (np. benzodiazepin) i kontrolę przewlekłych chorób somatycznych.

Piśmiennictwo:

1. Kral VA. Senescent Forgetfulness: Benign and Malignant, *Can Med Assoc J.* 1962 ; 10, 86(6): 257-260.
2. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia – meta-analysis of 41 robust inception cohort studies *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2009;119,4: 252-265.
3. Reisberg B, Shulman MB, Torrosian C, Leng L, Zhu W. Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. *Alzheimer's and Dementia*,2010;6:11-24.
4. Kokmen E, Smith GE, Petersen RC, Tangalos EG, Ivnik RJ. The Short Test of Mental Status: correlations with standardized psychometric testing. *Arch Neurol*,1991;48:725-728.
5. Gugala M, Łojek E, Lipczyńska-Łojkowska W, Bochyńska W, Sawicka B, Sienkiewicz-Jarosz H. Przegląd metod neuropsychologicznych służących do diagnozy łagodnych Zaburzeń Poznawczych. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2007; 16 (1): 81-85.
6. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, FeldmanHH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carillo MC, Thies B, Phelps CH. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia* 2011;7:270-279.