

**Rozprawa habilitacyjna  
Warszawa 2007**



**Patogeneza i przebieg zaburzeń  
poznawczych w podeszłym  
wieku; łagodne zaburzenia  
poznawcze i ryzyko konwersji  
do otępienia**

**dr n. med. Tomasz Gabryelewicz**

**Zakład Badawczo Leczniczy  
Chorób Zwrodnieniowych CUN  
Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej  
im. M. Mossakowskiego  
Polskiej Akademii Nauk w Warszawie**

Rozprawa habilitacyjna  
Warszawa 2007



**Patogeneza i przebieg zaburzeń  
poznawczych w podeszłym  
wieku; łagodne zaburzenia  
poznawcze i ryzyko konwersji  
do otępienia**

dr n. med. Tomasz Gabryelewicz



28 296

H4221

gubdel

**Zakład Badawczo Leczniczy  
Chorób Zwyrodnieniowych CUN  
Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej  
im. M. Mossakowskiego  
Polskiej Akademii Nauk w Warszawie**



ZS 296  
#4221

*Lublin*

# **Mojej rodzinie**



### Rozprawa obejmuje cykl oryginalnych publikacji:

1. **Gabryelewicz T**, Styczyńska M, Łuczywek E, Pfeffer A, Androsiuk W, Chodakowska M, Wasiak B, Barczak A, Barcikowska M. (2007). The rate of conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 22, 563-567.
2. **Gabryelewicz T**, Styczyńska M, Pfeffer A, Wasiak B, Barczak A, Łuczywek E, Androsiuk W, Barcikowska M. (2004). Prevalence of major and minor depression in elderly persons with mild cognitive impairment- MADRS factor analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 19, 1168-1172.
3. **Gabryelewicz T**, Pawłowska-Detko A, Miśko J, Ćwika J, Pfeffer A, Barczak A, Wasiak B, Łuczywek E, Walecki J, Królicki J, Barcikowska M. (2007). Prediction of deterioration with CT and SPECT in mild cognitive impairment. *Med Sci Monit* 2007, 13 (Suppl 1): 31-37.
4. Pawłowska A, Walecki J, **Gabryelewicz T**, Ćwikła J, Barcikowska M. (2004). Zmiany stężenia N-acetyloasparginianu, cholicy i mioinozytolu w obrębie formacji hipokampa w grupie osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (MCI) w spektroskopii protonowej rezonansu magnetycznego (1H MRS). *Pol J Radiol* 69, 7-15.
5. Religa D, Styczyńska M, Peplonska B, **Gabryelewicz T**, Pfeffer A, Chodakowska M, Łuczywek E, Wasiak B, Stepien K, Gołębiowski M, Winblad B, Barcikowska M. (2003). Homocysteine, apolipoproteine E and methylenetetrahydrofolate reductase in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 16, 64-70.
6. **Gabryelewicz T**, Religa D, Styczyńska M, Peplńska B, Pfeffer A, Wasiak B, Łuczywek E, Gołębiowski M, Androsiuk W, Czyżewski K, Przekop I, Barcikowska M. (2002). Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease with Special Reference to Apolipoprotein E Genotype. *Dement Geriatr Cogn Disord* 14, 208-12.



## Spis treści

Wykaz oryginalnych publikacji	5	
Spis treści	7	
Streszczenie	9	
Lista skrótów	13	
Wstęp	15	
<i>Rys historyczny</i>	15	
<i>Wyzwanie XXI wieku- starzenie się ludności</i>	17	
<i>Proces starzenia się mózgu</i>	17	
<i>Funkcje poznawcze</i>	18	7
<i>Pamięć</i>	19	
<i>Zaburzenia funkcji poznawczych</i>	20	
<i>Rozpoznanie MCI</i>	24	
<i>Różnicowanie</i>	26	
<i>Depresja i MCI</i>	28	
<i>Epidemiologia</i>	30	
<i>Progresja MCI</i>	30	
<i>Biomarkery</i>	31	
<i>Genetyka</i>	32	
<i>Neuroobrazowanie</i>	34	



	<i>Postępowanie terapeutyczne</i>	35
	<i>Konsekwencje zdrowotne i społeczne</i>	38
	Cele	41
	Materiał i metody	42
	<i>Trzyletnie badanie wzdłużne grupy 105 osób z MCI</i>	
	Wyniki i dyskusja	46
	Podsumowanie i wnioski	60
	Podziękowania	65
	Piśmiennictwo	67
	<i>Praca I</i>	89
	<i>Praca II</i>	97
8	<i>Praca III</i>	105
	<i>Praca IV</i>	115
	<i>Praca V</i>	127
	<i>Praca VI</i>	137

# Streszczenie

Podeszły wiek jest czynnikiem ryzyka występowania zaburzeń procesów poznawczych. W miarę starzenia się populacji rośnie rozpowszechnienie łagodnych zaburzeń poznawczych (MCI - ang. mild cognitive impairment). Ciągłe trwa dyskusja czy MCI to stan odmienny od fizjologicznego starzenia się - z wynikami badań obserwacyjnych wskazujących na podwyższone ryzyko rozwinięcia się choroby Alzheimera (AD - ang. Alzheimer's disease), czy też jest to stan osłabionego funkcjonowania poznawczego związany z prawidłowym procesem starzenia się organizmu ludzkiego.

Celem rozprawy była próba znalezienia odpowiedzi na następujące pytania: czy MCI mieści się w granicach fizjologicznego procesu starzenia się; czy jest przedkliniczną fazą otępienia, czy też odrębnym zespołem psychopatologicznym. Czy w zależności od typu MCI rośnie ryzyko rozwinięcia się otępienia; czy istnieją specyficzne czynniki ryzyka deterioracji poznawczej w MCI i szybkiej konwersji do otępienia. Porównano również niektóre czynniki patogenetyczne i cechy obrazu psychopatologicznego MCI i AD.

W pracy I ustalono, że wskaźnik konwersji MCI do otępienia wyniósł po 3 letniej obserwacji 21,9%. Stwierdzono, że występowanie objawów depresyjnych może być czynnikiem predykcyjnym rozwinięcia się otępienia. Ryzyko konwersji do otępienia było wyższe w grupie osób z uogólnionym MCI, niż w grupie z amnestycznym MCI. Osoby, które przekonwertowały do otępienia z zaburzeniami uogólnionymi miały na początku obserwacji istotnie statystycznie wyższe poziomy homocysteiny niż osoby, u których nie rozwinęło się otępienie.

W pracy II wykazano, że zarówno duża jak i mała depresja często współwystępują u starszych osób z MCI. Wyodrębniono i nazwano trzy czynniki skali MADRS: anhedonia-pesymizm, zaburzenia vegetatywne-lęk, zaburzenia poznawcze-zahamowanie. Wyłączają się z tej analizy trzy odrębne zespoły subdepresyjne: chorych z dominującymi skargami na smutek; chorych z dominującymi napięciem wewnętrznym, lękiem i towarzyszącymi objawami vegetatywnymi; chorych z obniżonymi napędem i aktywnością - bez znaczącego nasilenia smutku.

W pracy III wykazano, że metoda liniowej oceny zaniku struktur przyśrodkowej części płata skroniowego w badaniu tomografii komputerowej

(TK) może być użyteczna w prognozowaniu deterioracji poznawczej u osób z rozpoznaniem MCI. Pacjenci z uogólnionym MCI wykazywali tendencję do większej atrofii struktur przyśrodkowej części płata skroniowego (MTL) i mieli istotnie szerszą komorę III w porównaniu do pacjentów z amnestycznym MCI, co może odzwierciedlać zmniejszenie objętości (zanik) tkanki mózgowej związane z progresją zmian neuropatologicznych w przebiegu choroby. Pomiary liniowe przeprowadzone w wyjściowym badaniu TK w naszej grupie pacjentów z MCI wykazały większą atrofię MTL u chorych, którzy w ciągu następnych 3 lat pogorszyli się poznawczo.

10 W pracy IV oceniono, za pomocą spektroskopii protonowej rezonansu magnetycznego, regionalne zaburzenia metaboliczne w obrębie formacji hipokampa u osób z MCI w odniesieniu do grupy kontrolnej. Analizie poddano względne stosunki stężeń poszczególnych metabolitów takich jak N-acetyloasparginian (NAA), cholina (Cho) i mioinozytol (ml) w odniesieniu do sygnału nie tłumionej wody. Stwierdzono wyższe średnie wartości ml/H<sub>2</sub>O we wszystkich punktach pomiarowych w odniesieniu do grupy kontrolnej. Statystycznie znamienne różnice względnego stosunku stężeń tego metabolitu pomiędzy obiema grupami znaleziono w przedniej części lewej formacji hipokampa. Również średnie wartości stosunku Cho/H<sub>2</sub>O były wyższe w grupie MCI ze statystycznie znamiennej zależnością dla pomiarów w tylnej części formacji hipokampa po stronie prawej.

W pracy V wykazano, że w AD dochodzi do podwyższenia poziomów homocysteiny czyli, że może być ona traktowana jako czynnik ryzyka rozwinięcia się AD. Nie było istotnej statystycznie różnicy w poziomach homocysteiny pomiędzy grupą MCI i kontrolną. Potwierdzono też znaczenie allelu E4 ApoE jako czynnika ryzyka rozwoju AD; wśród osób z AD było statystycznie więcej nosicieli ApoE4 niż wśród osób z MCI i w grupie kontrolnej. Badanie wykazało również istotne obniżenie w grupie AD poziomów witaminy B12.

W pracy VI stwierdzono, że częstość występowania zaburzeń aktywności, urojenia, halucynacje i agresywność zwiększały się wraz z nasilaniem się zaburzeń poznawczych. Występowanie urojeń, halucynacji, agresywności i depresji było związane z niższym poziomem wykształcenia chorych. Depresja występowała najczęściej wśród pacjentów z otępieniem łagodnym (GDS 3 i GDS 4). Wykazano również, że występowanie różnych zaburzeń psychicznych i zachowania nie różni się istotnie u pacjentów z AD z różnymi genotypami ApoE.

Wyniki badań opisane w wymienionych pracach pozwoliły nam poznać niektóre czynniki i mechanizmy mające wpływ na powstawanie i przebieg zaburzeń poznawczych w podeszłym wieku. Wykazano, że MCI jest zespołem heterogennym z dwoma dominującymi typami- stabilnym o charakterze zaburzeń związanych z procesem starzenia się i progresywnym, w którym wyniki badań dodatkowych wykazały, że jest zaburzeniem patologicznym. Długoterminowa obserwacja osób z MCI potwierdziła, że stan ten jest czynnikiem ryzyka rozwoju otępienia. Wśród osób z uogólnionymi zaburzeniami jest wyższe ryzyko konwersji do otępienia niż wśród osób z zaburzoną wyłącznie pamięcią. W uogólnionym MCI czynnikiem ryzyka konwersji był podwyższony poziom homocysteiny w osoczu. Ustalono, że MCI często towarzyszą zaburzenia afektywne- głównie pod postacią charakterystycznych zespołów subdepresyjnych, i że są one zwiastunem szybkiego nasilania się zaburzeń poznawczych. Potwierdzono w polskiej populacji, że hiperhomocysteinemia i nosicielstwo ApoE4 są czynnikami ryzyka rozwoju AD. Badania neuroobrazowe wykazały, że atrofia struktur przyśrodkowej części płata skroniowego jest czynnikiem ryzyka szybkiej deterioracji poznawczej a podwyższone wartości stężenia mioinozytolu i choliny mogą być zwiastunem konwersji do otępienia. Wykazano również, że częstość występowania zaburzeń zachowania i psychotycznych zwiększa się wraz z nasilaniem się zaburzeń poznawczych a niski poziomem wykształcenia jest czynnikiem ryzyka występowania zaburzeń zachowania i psychotycznych w AD. Ustalono, że występowanie zaburzeń afektywnych, psychotycznych i zachowania nie różni się istotnie u pacjentów z AD z różnymi genotypami ApoE.

11

Badania te wskazują na wieloczynnikową patogenezę zaburzeń poznawczych występujących u osób w podeszłym wieku.

## Komentarz

do rozprawy habilitacyjnej

### **Patogeneza i przebieg zaburzeń poznawczych w podeszłym wieku; łagodne zaburzenia poznawcze i ryzyko konwersji do otępienia**

12

## Stosowane skróty

<b>AACD</b>	Zależne od wieku obniżenie zdolności poznawczych (ang. Ageing-Associated Cognitive Decline)
<b>AAMI</b>	Pogorszenie pamięci związane z wiekiem (ang. Age Associated Memory Impairment)
<b>A-MCI</b>	Amnestyczne MCI (ang. amnestic MCI)
<b>ChAT</b>	Acetyltransferaza cholinowa (ang. choline acetyltransferaze)
<b>AD</b>	Choroba Alzheimerera (ang. Alzheimer's disease)
<b>Apo E</b>	Apolipoproteina E
<b>ARCD</b>	Związanie z wiekiem obniżenie zdolności poznawczych (ang. Age-Related Cognitive Decline)
<b>BEHAVE-AD</b>	Skala oceny zaburzeń zachowania w chorobie Alzheimerera (ang. Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale)
<b>CAMDEX</b>	Bateria skal oceny zaburzeń psychicznych w podeszłym wieku (ang. Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination)
<b>CAMCOG</b>	Skala baterii CAMDEX do oceny procesów poznawczych
<b>CDR</b>	Kliniczna ocena otępienia (ang. The Clinical Dementia Rating)
<b>CIND</b>	Pogorszenie funkcji poznawczych bez otępienia (ang. cognitive impairment no dementia)
<b>DAT</b>	Otępienie typu alzheimerowskiego (ang. Alzheimer-type dementia)
<b>DLB</b>	Otępienie z ciałami Lewy'ego (ang. dementia with Lewy bodies)
<b>DSM IV</b>	Diagnostyczna i statystyczna klasyfikacja zaburzeń psychicznych (ang. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition)
<b>EOAD</b>	Choroba Alzheimerera o wczesnym początku (ang. - early onset Alzheimer's disease)
<b>FOG</b>	Informacja ukierunkowana na działanie (ang. Function Oriented Guidance)

<b>FTD</b>	Otępienie czołowo-skroniowe (ang.- frontotemporal dementia)
<b>GDS</b>	Skali Ogólnej Deterioracji (ang. The Global Deterioration Scale)
<b>ICD 10</b>	Dziesiąta rewizja Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ang. 10 <sup>th</sup> revision of the International Classification of Diseases)
<b>MADRS</b>	Skali Oceny Depresji Montgomery-Asberg (ang. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)
<b>MCD</b>	Łagodne zaburzenia procesów poznawczych (ang. Mild Cognitive Disorder)
<b>MCI</b>	Łagodne zaburzenia poznawcze (ang. Mild cognitive impairment)
<b>MD-MCI</b>	Uogólnione MCI (ang. multiple-domains MCI)
<b>MMSE</b>	Krótką oceną stanu psychicznego (ang. Mini Mental State Examination)
<b>MNCD</b>	Łagodne zaburzenia procesów neuro-poznawczych (ang. Mild Neuro-cognitive Disorder)
<b>MRS</b>	Spektroskopia rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance spectroscopy)
<b>MTL</b>	przyśrodkowa część płata skroniowego (ang. medial temporal lobe)
<b>NINCDS-ADRDA</b>	The National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
<b>PDD</b>	Otępienie w chorobie Parkinsona (ang. Parkinson's disease dementia)
<b>SAD</b>	sporadyczna choroba Alzheimera (ang. SAD- sporadic Alzheimer's disease)
<b>SIDAM</b>	Structured Interview for the Diagnosis of Dementia of Alzheimer Type
<b>TK</b>	Tomografia komputerowa
<b>VD</b>	Otępienie naczyniopochodne (ang. vascular dementia)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

## Wstęp

Prawidłowe działanie procesów poznawczych jest niezbędnym warunkiem do odbioru bodźców z otaczającego nas środowiska i wykorzystywania ich do wzbogacania naszego potencjału intelektualnego. Aktywność poznawcza obejmuje funkcje spostrzegania, językowe, wzrokowo – przestrzenne i wykonawcze, oraz pamięć i myślenie. Funkcje te decydują o naszej świadomej pozycji w świecie. Poważne, nieodwracalne zaburzenia procesów poznawczych spowodowane organiczną chorobą mózgu mogą spowodować utratę osobowości i uniemożliwić samodzielne, świadome funkcjonowanie w otaczającym nas świecie.

Najczęściej, najwcześniej ujawniającym się zaburzeniem poznawczym jest osłabienie pamięci. Spadek sprawności pamięciowej wiąże się ze starzeniem się mózgu. Większość ludzi doświadcza związanego z wiekiem „fizjologicznego” osłabienie pamięci. Pojawia się ono w trakcie normalnej aktywności życiowej. Trudno precyzyjnie określić początek tego osłabienia. Zwykle zaczyna się od pojedynczych epizodów, które występują sporadycznie. Stopniowo częstość występowania i nasilenie zaburzeń rośnie.

Najpewniejszym czynnikiem ryzyka ujawnienia się zaburzeń funkcji poznawczych jest wiek. W miarę starzenia się populacji rośnie rozpowszechnienie tych zaburzeń.

15

### **Rys historyczny**

Przekazy literackie świadczą, że podobne do wyżej opisanych zaburzenia występowały od początku ludzkości, chociaż nie były istotnym problemem społecznym ponieważ długo tylko nielicznym udawało się osiągnąć wiek podwyższonego ryzyka.

Jeden z najstarszych tekstów opisujących zaburzenia poznawcze związane ze starością autorstwa Ptah-hotepa, wezyra faraona Isezi z V dynastii, pochodzi z około 2450 roku przed Chrystusem:

*“Jak nieznośny jest los starca! Słabnie on z każdym dniem; wzrok mu się pogarsza, uszy przestają słyszeć; opuszczają go siły, usta milkną i cichną. Jego umysł jest coraz bardziej ograniczony; dziś nie może sobie przypomnieć tego, co było wczoraj...”* (Minois, 1995).

W literaturze z okresu starożytnej Grecji możemy też znaleźć całkiem trafne opisy objawów zaburzeń poznawczych i sposobów ich zapobiegania, jak u Cycerona:



*"Ale z wiekiem pamięć słabnie. Owszem - lecz tylko wtedy, gdy jej nie ćwiczymy lub jeśli z natury mamy umysł mniej żywy. Temistokles pamiętał nazwiska wszystkich swoich współobywateli. Czy przypuszczacie, że na starość mógłby pozdrowić Arystydesa jako Lizymacha?" (Cicero, 1963).*

Odrodzenie to walka ze starością i intensywne poszukiwania sposobu przedłużenia młodości i życia. Medycyna, alchemia, filozofia i religia próbowały znaleźć przyczyny starości i sposoby jej odsunięcia. Niestety poza poradami dietetycznymi i higienicznymi (Paracelsus) nie potrafiiono znaleźć żadnych skutecznych sposobów na jej zaradzenie. Niezwykle trafne opisy starości i zaburzeń poznawczych z nią związanych możemy znaleźć w dziełach Williama Szekspira. W *Jak wam się podoba*, tak opisuje starość:

*"... Wreszcie ostatnia scena, która kończy  
Tę pełną zdarzeń, przedziwną kronikę,  
To niemowlęctwo nowe i niepamięć,  
Bez zębów, oczu, smaku, bez wszystkiego" (Shakespeare, 1983).*

Natomiast w *Królu Learze* znajdujemy następujący opis:

*"...nierozumnym,  
Starym człowiekiem, który osiemdziesiąt  
Lat ma, godziny mniej ani też więcej.  
I, by rzec szczerze,*

*Lękam się, że mnie mój umysł zawodzi" (Shakespeare, 1979).*

16

W XVI w. wyczerpująco opisał związane z wiekiem zaburzenia poznawcze Feliks Plater (1536-1614). Zwrócił on uwagę na osłabienie pamięci świeżych zdarzeń przy jeszcze zachowanej bystrości umysłu.

W XIX w. zaczęto rozważać nozologiczne zagadnienia etiologii, powstał wtedy termin dementia senilis (Esquirol, 1838). James Cowles Prichard w 1842 roku stwierdził, że takie same zmiany procesów poznawczych mogą być następstwem różnych cierpień godzących w mózg, jak napadów apopleksji, padaczkowych, paraliżu, długo utrzymujących się stanów maniakałnych lub melancholijnych (Bilikiewicz i Gallus, 1962). Emil Redlich zapoczątkował w 1898 roku histopatologiczne badania starczych mózgów (Bilikiewicz, 1973). Arnold Pick (1851-1924) opisał w roku 1898 jednostkę chorobową, którą nazwano później jego imieniem. Alojzy Alzheimer (1864-1915) opisał w 1906 roku chorobę mózgu nazwaną również jego imieniem.

Medycyna od dawna starała się zrozumieć przyczyny starzenia się i opóźnić jego skutki, jednak z powodu swojej bezsilności wobec tego zjawiska ograniczała się do wyliczania typowych patologii starych ludzi, umieszczając je w kategorii nieuleczalnych chorób. Prawdziwy przełom w

myśleniu wystąpił w połowie naszego wieku kiedy wprowadzono pojęcie "trzeci wiek" i nową dyscyplinę "geriatrię", która zaczęła rozróżniać starzenie się naturalne od patologicznego (Minois, 1995).

### ***Wyzwanie XXI wieku- starzenie się ludności***

W 1800 roku przewidywana długość życia w populacji Europy (w chwili urodzenia) wynosiła 27 lat. W 1900 wzrosła do 45 dla mężczyzn i 50 lat dla kobiet. W roku 2000 wynosiła 70,5 lat dla mężczyzn i 78,2 dla kobiet (United Nations, 1995). Wzrost przewidywanej długości życia tłumaczy zjawisko „siwienia” populacji światowej: ilość osób  $\geq 65$  rośnie miesięcznie o 800 000 i wynosi obecnie ponad 370 milionów.

Podobne zjawisko występuje również w Polsce. Prognozowana liczba ludności w wieku  $> 60$  lat wzrośnie z 5,9 mln w 2006 roku do 9,1 mln w 2030 roku. W miarę starzenia się populacji rośnie liczba pacjentów z zaburzeniami procesów poznawczych i otępieniem, które jest związane z postępującym, znaczącym upośledzeniem procesów poznawczych. W roku 1980 szacowano liczbę osób z otępieniem w ogólnej populacji światowej na 11,2 milionów, w roku 2000 na 17,9 milionów, zaś w roku 2015 liczba ta ma wzrosnąć do ponad 34 milionów. Analiza wyników kilkudziesięciu badań epidemiologicznych przeprowadzona przez Jorma (Jorm i wsp., 1987) wykazała, że wskaźnik rozpowszechnienia otępienia podwaja się po 60 roku życia, co 5,1 lat.

17

### ***Proces starzenia się mózgu***

Fizjologiczny proces starzenia się ma istotny wpływ na sprawność poznawczą (Bolla i wsp., 1991; Elby i wsp., 1995). Starzenie się przebiega odmiennie u różnych osób (Valdois i wsp., 1990). Może być starzeniem się optymalnym (osoby, których zdolności wykonawcze pozostają na wysokim poziomie- odpowiednim, a nawet wyższym od osób młodszych); pomyślnym (dobra adaptacja do zmian związanych z wiekiem, utrzymana aktywność i satysfakcjonująca jakość życia); normalnym, czyli tzw. fizjologicznym (starzenie typowe dla większości populacji- bez szczególnych patologii) i patologicznym (patologie związane ze złą adaptacją do wieku- jak zaburzenia nastroju oraz zmiany patologiczne związane ze starzeniem się- jak miażdżycy czy AD. Uwarunkowane jest to predyspozycją genetyczną, wpływem środowiskowym, współwystępującymi chorobami oraz różnicami w biologicznych i psychologicznych mechanizmach adaptacyjnych. Istotne znaczenie mają również umy-

słowe potencjały poznawcze, które w dużej mierze zależą od poziomu nabytego wykształcenia. W trakcie nauki rozwijamy zdolności pamięciowe, rozumowania, abstrakcji. Na co dzień wykorzystujemy jedynie część naszych zasobów poznawczych. Zgromadzona w nich „rezerwa poznawcza” uruchamiana jest, kiedy proces starzenia lub inne mechanizmy patologiczne zaczynają upośledzać nasze możliwości umysłowe. Ludzie gorzej wykształceni mają mniejszą rezerwę poznawczą od tych, którzy uzyskali dobre wykształcenie, nawet nieformalne. Każde osłabienie poznawczych potencjałów umysłowych wywołuje szybszy i poważniejszy efekt u osób z mniejszą rezerwą umysłową i ogranicza ich możliwości kompensacyjne. Wiele osób w trakcie życia staje się ekspertami w wąskich dziedzinach związanych z pracą zawodową lub zainteresowaniami pozazawodowymi. W odpowiednich dziedzinach ich rezerwa poznawcza wzrasta, co pozwala kompensować deteriorację dotyczącą aktywności w tych specyficznych obszarach. Wysoki poziom wykształcenia, który pozwala dłużej kompensować deficyty funkcji językowych i pamięci nie wpływa na upośledzenie uwagi i funkcji wzrokowo-przestrzennych.

### ***Funkcje poznawcze***

18

Niezbędnym warunkiem do sprawnego funkcjonowania w otaczającym nas środowisku jest prawidłowa percepcja docierających do nas bodźców, właściwe ich analizowanie, kodowanie i wykorzystywanie. Służą temu funkcje poznawcze, których aktywność obejmuje większość złożonych czynności umysłowych jak: procesy spostrzegania, językowe, pamięć i myślenie (Bassett i Holstein, 1995). Niektórzy autorzy wymieniają również funkcje wzrokowo – przestrzenne i wykonawcze (Kertesz i Mohs, 1999).

Spostrzeganie jest jedną z dwóch klas doświadczania stymulacji, oprócz przetwarzania sensorycznego, czyli wrażeń zmysłowych (Falkowski, 2000). Cechy przedmiotów i zjawisk poznawane są we wrażeniach. Natomiast przedmioty i zjawiska, jako mające różne cechy poznawane są w spostrzeżeniach. Człowiek nie jest biernym odbiorcą docierających do niego informacji, lecz przetwarza, selekcjonuje i interpretuje je w konfrontacji z zarejestrowaną w pamięci wiedzą o otaczającym świecie. Możliwe to jest również dzięki uwadze. Nie jest ona odrębną, samodzielną funkcją, lecz wrodzonym mechanizmem przystosowującym jednostkę do odbioru informacji, a u ludzi świadomym sposobem sterowania własną aktywnością, optymalizującym odbiór informacji (Wolska, 2000).

## **Pamięć**

Pamięć nie jest pojedynczą funkcją, tylko zespołem współpracujących ze sobą układów, pozwalających wyciągać wnioski z przeszłych doświadczeń, korzystać z nich w teraźniejszości i planować przyszłość. Pamięć, będąca przejawem aktywności mózgu, jest procesem przebiegającym na różnych poziomach układu nerwowego, zarówno w korze jak i w okolicach podkorowych. Strukturalną jej bazę stanowi zbiór oddzielnych i współpracujących ze sobą obwodów neuronalnych. Pamięć nie jest procesem jednorodnym (Baddeley, 1998). Obejmuje wiele procesów i czynności psychicznych. Przyjmuje się, że powstanie trwałego śladu pamięciowego zachodzi w ramach trzech kolejnych faz: 1) zapamiętywania, które obejmuje w sobie nabywanie informacji i ich konsolidację; 2) przechowywania śladów pamięciowych i 3) przypominania polegającego na przywoływaniu uprzednich doznań lub odtworzeniu przyswojonych (wyuczonych) treści lub pojęć (Frankiewicz, 2000). Badania nad procesami pamięci, zarówno nad mechanizmami jej nabywania jak i jej zaburzeniami, wskazują zasadniczo na istnienie dwóch rodzajów pamięci: 1) pamięci krótkotrwałej (ang. short-term memory) oraz 2) pamięci długotrwałej (ang. long-term memory) (Atkinson i Shiffrin, 1968). Podział pamięci ze względu na kryterium czasu przechowania jest obecnie nie wystarczający. W pamięci krótkotrwałej wyróżniono pamięć ultra krótkotrwałą, bezpośrednią i operacyjną. Rozróżniamy również pamięć deklaratywną i niedeklaratywną (Squire 1986; Squire 1993). Pamięć deklaratywna to pamięć jawna, której treści mogą zostać uświadomione i zwerbalizowane. Może ona odnosić się do obiektów, ich właściwości, faktów, zależności między nimi – jest to wówczas pamięć semantyczna; może też odnosić się do zdarzeń – to z kolei pamięć epizodyczna (Tulving, 1972). Pamięć niedeklaratywna, obecnie nazywana proceduralną ma charakter utajony, niejawny (Maruszewski, 2000). Umożliwia wykonanie pewnych czynności w dokładnie określonym kontekście sytuacyjnym, czyli inaczej jest pamięcią ruchów. Pozwala ona wsiąść na rower, nawet po długiej przerwie. W ostatnim okresie prowadzi się wiele badań nad pamięcią emocjonalną. Łączą one proces zapamiętywania z towarzyszącym mu nastrojem. Silne emocje mogą sprzyjać powstawaniu trwałego śladu pamięciowego, a kontekst emocjonalny może być wykorzystywany do odtwarzania informacji.

### **Zaburzenia funkcji poznawczych**

Znaczenie osłabienia sprawności funkcji poznawczych w podeszłym wieku ma odbicie w bogatej bibliografii. Próbowano wprowadzać wiele określeń na tego typu zaburzenia (Dawe i wsp., 1992). Niestety, trudności wynikający z oddzielenia "normalnego", fizjologicznie związanego ze starzeniem się spadku sprawności poznawczej od wczesnych zmian wywołanych procesem neurodegeneracyjnym lub naczyniopochodnym powodują kontrowersje dotyczące terminologii i specyficznych kryteriów diagnostycznych. Można tym wyjaśnić występowanie dużych rozbieżności wyników badań dotyczących populacji osób w podeszłym wieku z zaburzeniami poznawczymi, ale bez otępienia.

Obniżenie zdolności poznawczej i subiektywne skargi na upośledzenie pamięci mogą być związane z naturalnym procesem starzenia (Faher i wsp., 1994). Już w 1958 roku Kral wprowadził pojęcie „łagodnego starczego zapominania”. Tego typu zaburzenia rozpoznawane są jako: związane z wiekiem osłabienie pamięci (AAMI - ang. Age-Associated Memory Impairment) (Crook i wsp., 1986; Snowden i Lane, 1994), związane z wiekiem obniżenie zdolności poznawczych (ARCD - ang. Age-Related Cognitive Decline) (Caine, 1993), zależne od wieku obniżenie zdolności poznawczych (AACD - ang. Ageing-Associated Cognitive Decline) (Levy, 1994).

20

W ICD-10 znalazły się łagodne zaburzenia procesów poznawczych (MCD - ang. Mild Cognitive Disorder) (WHO, The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders, 1993), gdzie podobnie jak we wcześniej wymienionych rozpoznaniach nie wskazano istotnych, z punktu widzenia klinicznego i neuropsychologicznego, różnic MCD od deficytu poznawczego zależnego od wieku. Takie same uwagi dotyczą zawartej w DSM-IV definicji- łagodne zaburzenia procesów neuro-poznawczych (MNCD - ang. Mild Neuro-cognitive Disorder) (American Psychiatric Association, 1994; Elby i wsp., 1995).

Określenie łagodne zaburzenia poznawcze (MCI - ang. Mild Cognitive Impairment) pierwszy raz zostało użyte przez Reisberga i wsp., (1986; 1988) przy opisie trzeciej fazy Skali Ogólnej Deterioracji (GDS - ang. The Global Deterioration Scale). Osoby z MCI ujawniają kłopoty z wykonywaniem złożonych zadań zawodowych i społecznych- przy braku problemów z prostą codzienną aktywnością. Wg. cytowanej pracy 16,7% tych osób istotnie pogorszyło się w ciągu 3,5 lat w porównaniu z 5,5% pogorszeń chorych z fazy 2-jej GDS. Stwierdzono, że MCI różni się od związanych z wiekiem zmian poznawczych (GDS 1 i 2) i od wczesnej AD

(GDS 4). Flicker określili MCI jako termin operacyjny, który odnosi się do stanu subtelných deficytów poznawczych rozpoznawanych u starszych osób, przed ujawnieniem się ewidentnych zaburzeń funkcjonowania i przed rozpoznaniem otępienia (Flicker i wsp., 1991).

Inną definicję MCI opartą o ICD-10 i DSM-III-R zaproponował Zaudig i wsp. (1991):

Typ 1: (A) upośledzenie pamięci (krótko- i długoterminowej).

Typ 2: (A) upośledzenie pamięci + (B) ubytek przynajmniej jednej wyższej funkcji korowej, ale nie zaburzający istotnie codziennej aktywności życiowej.

Otępienie: (A) upośledzenie pamięci + (B) ubytek przynajmniej jednej wyższej funkcji korowej + (C) A i B zaburzają istotnie codzienną aktywność życiową. Kryteria wykluczające dla wszystkich typów to: występowanie w przebiegu majaczenia, potwierdzony czynnik organiczny lub egzogenny. Zgodnie z twierdzeniem Zaudiga definicja MCI odpowiada GDS- 2-3 i Klinicznej ocenie otępienia (CDR – ang. The Clinical Dementia Rating) - 0,5.

Trzecią definicję MCI zaproponowała *Mayo Clinic Group* (Smith i wsp., 1996; Petersen i wsp., 1997) określając je jako stan przejściowy pomiędzy fizjologicznym starzeniem się i prawdopodobną AD:

- (1) Skargi na upośledzenie pamięci wyrażane przez chorego, jego rodzinę lub jego lekarza.
- (2) Prawidłowa codzienna aktywność życiowa.
- (3) Prawidłowe globalnie funkcjonowanie poznawcze.
- (4) Obiektywnie stwierdzone pogorszenie pamięci lub upośledzenie innego obszaru poznawczego potwierdzone odchyleniami standardowymi 1,5-2,0 poniżej wartości odpowiednich dla wieku.
- (5) CDR=0,5.
- (6) Brak otępienia.

Definicja *Mayo Clinic Group* odpowiadałaby GDS 3. Stwierdzono, że MCI nie musi być wczesną fazą AD i stan niektórych osób jest względnie stabilny, zaś u innych na obraz chorobowy mają wpływ różne zmiany neuropatologiczne (naczyniowe lub zwyrodnieniowe).



W roku 2000 opublikowano konsensus międzynarodowej grupy ekspertów (Baro i wsp., 2000) dotyczący MCI, gdzie zarekomencowano następujące kryteria diagnostyczne:

1. Wywiad od chorego lub rodziny świadczący o upośledzeniu pamięci lub innych funkcji poznawczych.
2. Prosta codzienna aktywność życiowa jest zachowana, natomiast aktywność złożona jest zaburzona w mniejszym lub większym stopniu.
3. Wyniki uzyskane w testach takich jak CAMCOG, SIDAM lub MMSE nie są na tyle obniżone, w porównaniu z odpowiednimi pod względem wykształcenia i wieku grupami kontrolnymi, żeby rozpoznawać otępienie.
4. Upośledzenie pamięci lub innych zdolności poznawczych powinno być ustalane po uzyskaniu wyniku poniżej punktu odcięcia w teście pamięciowym lub oceniającym inne funkcje poznawcze, standaryzowanym zgodnie z wiekiem i poziomem wykształcenia.
5. Zaburzenia poznawcze i ich wpływ na codzienną aktywność życiową nie są odpowiednio poważne, żeby rozpoznawać otępienie.
6. Kryteria wykluczające: (a) depresja lub inna choroba psychiczna, która może być przyczyną obserwowanego upośledzenia; (b) zaburzenia świadomości; (c) upośledzenia funkcji poznawczych spowodowane lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy.

22

W 2001 opublikowano (Petersen i wsp., 2001) uproszczone kryteria diagnostyczne amnestycznego MCI:

1. Skargi na zaburzenia pamięci potwierdzone przez informatora
2. Zaburzenia pamięci adekwatne do wieku i wykształcenia
3. Prawidłowe ogólne funkcjonowanie poznawcze
4. Nie zaburzona codzienna aktywność
5. Brak otępienia.

W roku 2004 międzynarodowy panel specjalistów zarekomendował zaktualizowane i standaryzowane klinicznie badawcze kryteria Petersena rozpoznawania i klasyfikacji MCI i różnych typów MCI (Winblad i wsp., 2004), tabela 1.

Tabela 1.

Ogólne kryteria diagnostyczne łagodnych zaburzeń poznawczych (MCI), (Winblad i wsp., 2004, tłum. Gabryelewicz T., 2005)

- Nieprawidłowy stan poznawczy, ale nie otępienie (nie spełnia kryteriów diagnostycznych [DSM IV, ICD 10] zespołu otępiennego)
- Pogorszenie sprawności funkcji poznawczych
  - zgłaszane osobiście i/lub przez osobę trzecią i widoczne w obiektywnych zadaniach poznawczych i/lub
  - stwierdzenie nasilającego się z czasem, pogarszania się sprawności poznawczej, przy pomocy obiektywnych testów neuropsychologicznych
- Nie zaburzona prosta aktywność życiowa /niewielkie pogorszenie złożonej, instrumentalnej aktywności

Najczęściej wyróżnia się trzy typy MCI:

- Amnestyczne MCI (A-MCI - ang. Amnestic MCI), w którym zaburzona jest pojedyncza funkcja poznawcza- pamięć;
- Uogólnione MCI (MD-MCI – ang. multiple-domains MCI), z nieznacznie zaburzonymi wieloma funkcjami poznawczymi;
- MCI z zaburzoną pojedynczą funkcją poznawczą, ale nie pamięcią.

Ciągle poszukiwane są dowodów wskazujące, że MCI jest zaburzeniem patologicznym. Podstawowy problem badawczy to odróżnienie MCI od stanu prawidłowego. Sprawę komplikuje znane od dawna, a coraz bardziej widoczne dążenie do zachowania „wiecznej młodości”. Coraz częściej normalnemu starzeniu się ze spadkiem sprawności poznawczej związanym z fizjologicznym procesem starzenia się przeciwstawia się jako alternatywę starzenie się *udane* lub *optymalne*- z dobrym samopoczuciem psychicznym, bez zaburzeń poznawczych. W takim ujęciu normalne starzenie się traktowane jest raczej jako stan patologiczny z możliwością leczenia.



## Rozpoznanie MCI

Proces diagnostyczny MCI składa się z wywiadu, oceny klinicznej, badania neuropsychologicznego i badań dodatkowych (laboratoryjne, neuroobrazowanie). Diagnoza musi opierać się zarówno na wynikach testów neuropsychologicznych jak i na ocenie klinicznej (Petersen i wsp., 2001.). Rozpoznając MCI nie wystarczy stwierdzić upośledzenie sprawności intelektualnej, ale również spadek sprawności intelektu, w porównaniu do poziomu z okresu przed wystąpieniem zaburzeń poznawczych. Nie mając dostępu do odpowiednich danych psychometrycznych klinicysta opiera się na wywiadzie uzyskanym od rodziny, przyjaciół, lekarza domowego lub współpracowników chorego. Ocenę badanej osoby i zebranie wywiadu chorobowego ułatwiają strukturyzowane narzędzia oceny takie jak skala GDS i Skala Klinicznej Oceny Ośpienia (CDR- ang. Clinical Dementia Rating) (Morris i wsp., 1993).

24

Najbardziej rozpowszechnione kryteria diagnostyczne Petersena (Petersen i wsp., 1997) są mało precyzyjne. Odpowiadają one bardziej kryteriom włączenia pacjentów do konkretnego badania klinicznego niż wiarygodnemu opisowi zespołu. Największą ich wadą jest brak kryteriów wykluczeniowych co powoduje, że mogą dotyczyć również odwracalnych deficytów poznawczych towarzyszących różnym schorzeniom lub wywołanych przez czynniki środowiskowe. W kryteriach Winblada (Winblad i wsp., 2004), które są zmodyfikowanymi kryteriami Petersena wprowadzono czynnik progresji zaburzeń w czasie, ale można znaleźć coraz więcej doniesień opisujących stabilne MCI (nie-progresywne). Ciągłe brak jasnych kryteriów, które opisywałyby homogeny zespół kliniczny, a nie niespecyficzne zaburzenia, które mogą towarzyszyć różnym stanom zdrowotnym. Kryteria takie wymagałyby analizy walidacyjnej. Brak zgody dotyczącej wyraźnych kryteriów diagnostycznych patologicznych *łagodnych zaburzeń poznawczych*, pozwalających różnicować je z fizjologicznym procesem starzenia się, może być powodem coraz częstszych *hipochondrii poznawczych* u osób dopatrujących się w nieistotnych klinicznie zaburzeniach poznawczych poważnych objawów chorobowych. Skutkiem tego jest również nadmierna konsumpcja różnych środków farmakologicznych o nie udowodnionej skuteczności.

Napodstawie kryteriów diagnostycznych MCI oraz wielu opublikowanych prac klinicznych próbowano opisać profil kliniczny i poznawczy chorych z MCI (Celsis, 2000). W oparciu o naszą długoterminową obserwację pacjentów z rozpoznaniem MCI zaproponowano zmodyfikowane kryteria operacyjne MCI poszerzone o kliniczną charakterystykę pacjenta (Tabela 2).

Tabela 2. Operacyjne kryteria diagnostyczne i kliniczna charakterystyka MCI

- **Skargi chorego na osłabienie pamięci potwierdzone przez osobę udzielającą obiektywny wywiad.**

Osoba towarzysząca udzielająca wywiad musi dobrze znać możliwości codziennego funkcjonowania chorego. Powinna znać go od dawna żeby porównać stan obecny z przeszłością i ocenić dynamikę ewentualnych zmian. W przypadku osób czynnych zawodowo cenny informacji może dostarczyć wywiad dotyczący ich aktywności zawodowej. Wywiad powinien być prowadzony w obecności chorego aby móc na bieżąco konfrontować relacje obydwu stron.

- **Stwierdzenie nasilającego się z czasem, pogarszania się sprawności poznawczej, przy pomocy obiektywnych testów neuropsychologicznych.**

Łagodne deficyty poznawcze zgłaszane przez chorego i obiektywnie potwierdzone odpowiednimi testami oceny- większe od norm dla odpowiedniego wieku i wykształcenia, ale mniejsze niż w otępieniu. Szczególnie w przypadku kiedy niemożliwy jest do zebrania obiektywny wywiad należy próbować zastosować odpowiednie odniesienia dotyczące stanu funkcjonowania poznawczego chorego do jego poziomu wykształcenia, wykonywanej pracy, zainteresowań oraz wieku. Poziomowi funkcjonowania poznawczego MCI odpowiadają w skali GDS fazy 2 i 3, a w CDR wynik równy 0 lub 0,5, chociaż wydaje się, że bardziej adekwatny byłby zakres punktacji w CDR od 0,25 do 0,75.

- **Codzienna prosta aktywność życiowa jest niezaburzona, ale mogą być dyskretne zaburzenia złożonej, instrumentalnej aktywności.**

Przykładowo, mogą pojawiać się trudności w operowaniu sprzętem elektronicznym: komputer, telefon komórkowy, sprzęt AGD. Chorzy mogą doświadczać krótkotrwałych epizodów dezorientacji przy podróżowaniu do nowych miejsc. Mogą pojawiać się drobne błędy w prowadzeniu samochodu, jak powtarzające się wybieranie niewłaściwej drogi. Zadania wymagające złożonego planowania i przygotowywania mogą zabierać coraz więcej czasu.

- **Świadomość jest jasna, należy wykluczyć inne poważne zaburzenia psychiczne (spowodowane chorobami lub działaniem leków) jako przyczyny zaburzeń poznawczych, brak otępienia.**

Kryteria wykluczenia w rozpoznawaniu MCI powinny być podobne jak w prawdopodobnej AD: występowanie w wywiadzie poważnych zaburzeń neurologicznych lub psychicznych, uszkodzenie mózgu, upośledzenie psychiczne, uzależnienia od niektórych substancji i leków, poważne choroby układowe. Zaburzenia koncentracji, lęk i objawy depresyjne często towarzyszą zaburzeniom poznawczym i mogą jeszcze bardziej upośledzać funkcjonowanie chorych. Złagodzenie lub wyeliminowanie tych objawów pozwoli na właściwą ocenę aktywności poznawczej.

W ostatnim okresie badana jest również przydatność zastosowania w diagnozowaniu i różnicowaniu MCI różnych komputerowych baterii testów poznawczych. Darby (Darby i wsp., 2002) stosując komputerową baterię *CogState* wykazał możliwość ustalenia wiarygodnej diagnozy w ciągu kilku sesji, ale przeprowadzonych w ciągu jednego dnia (czułość-80%, specyficzność-95%).

### **Różnicowanie**

Czy można skutecznie różnicować związane z wiekiem fizjologiczne zaburzenia poznawcze, stabilne MCI, z którego nie rozwinię się otępienie, konwertujące MCI i wczesną- przedkliniczną AD? MCI i wczesna AD mają wiele psychologicznych, fizjologicznych, neurochemicznych i genetycznych podobieństw. Są jednak objawy, które istotnie je różnicują. W MCI przede wszystkim upośledzona jest pamięć, podczas gdy AD charakteryzuje się dodatkowo poważnymi zaburzeniami procesów postrzegania, uwagi, orientacji, myślenia, językowych oraz funkcji wzrokowo- przestrzennych i wykonawczych. W przeciwieństwie do pacjentów z AD nie u wszystkich osób z MCI występuje pogorszenie, a u niektórych można liczyć na poprawę. Ponadto, z MCI może rozwinąć się nie tylko DAT, ale i inne typy otępienia. Najbardziej pomocna w różnicowaniu normy, MCI i AD jest ocena sprawności pamięci epizodycznej (Almkvist i Backman, 1993; Petersen i wsp., 1999). Arnaiz (Arnaiz i wsp., 2000) wykazał, że obok pamięci epizodycznej wiarygodna dla różnicowania jest również ocena pamięci semantycznej, funkcji wzrokowo-przestrzennych i uwagi. Upośledzenie pamięci we wczesnej AD charakteryzuje się ograniczeniem zdolności do korzystania z zasobów pojęciowych i semantycznych, a także przechowywania nowo wyuczonych informacji i odtwarzania ich z odroczeniem. Koss stwierdził, że skargi na osłabienie pamięci mogą być związane z istotnymi zaburzeniami procesów poznawczych będącymi skutkiem choroby mózgu szczególnie, kiedy: dostrzegane są wyraźniej przez bliskich niż pacjenta; związane są z manifestacją behawioralną taką jak np. apatia; lub obiektywnymi ograniczeniami w codziennej aktywności życiowej (Koss i wsp., 1993).

Dyskretne zaburzenia pamięci i innych funkcji poznawczych występują zarówno w fizjologicznym procesie starzenia, w MCI jak i we wczesnej AD. Specyficznym, zależnym od wieku zaburzeniem poznawczym jest upośledzenie pamięci epizodycznej (zapamiętywanie jest mniej zaburzone lub nie jest zaburzone wcale). Deficyt jest szczególnie widoczny po 70 roku życia i dotyczy głównie uczenia się i wczesnego odtwarzania. Zdolności pamięciowe poprawiają

skojarzenia semantyczne, których sprawność utrzymuje się nawet u osób bardzo starych. Dynamika zmian jest stosunkowo powolna, zaś istotne różnice w sprawności ujawniają się co 2-3 lata (Howieson i wsp., 1997). Poza pamięcią epizodyczną normalnemu starzeniu towarzyszą inne zaburzenia funkcji poznawczych, które mogą dotyczyć zdolności językowych (fluencji słownej, nazywania, rozumienia słów), zdolności wzrokowo-przestrzennych i funkcji wykonawczych.

Stopień osłabienia pamięci epizodycznej, szczególnie słownej, jest większy w konwertującym niż w stabilnym MCI (Tierney i wsp., 1996; Celsis i wsp., 1997). Postać konwertująca charakteryzuje się też istotnie upośledzonym zapamiętywaniem i bezpośrednim odtwarzaniem oraz zaburzeniami innych funkcji poznawczych jak język, bardziej precyzyjna fluencja słowna i nazywanie. Bardziej zaburzone są też uwaga i funkcje wykonawcze.

Wczesna AD charakteryzuje się upośledzeniem słownej pamięci epizodycznej. Wykazano też charakterystyczny deficyt w nazywaniu obiektów (sporadyczna AD), oraz zaburzenia pamięci wzrokowej i fluencji słownej (Herlitz i wsp., 1997; Dartigues i wsp., 1997).

Najczęściej stosowanymi testami neuropsychologicznymi potwierdzającymi zaburzenia pamięci są: Test Słuchowego Uczenia się Słów Rey'a (ang. Rey Auditory Verbal Learning Test- AVLT)(Rey, 1964), Podtest Pamięci Logicznej- Skala Pamięci Wechslera (ang. Logical Memory II of the Wechsler Memory Scale- WMS-R)(Wechsler, 1987), Test Przypominania Paragraf Uniwersytetu New York (ang. NYU Paragraph Recall Test) (Kluger i wsp., 1999) oraz Test Busche'go- Przypominania ze Wskazówkami (ang. Busche Cued Recall Selective Reminding Test)(Busche, 1984). Wartości wyników tych testów odpowiadających MCI - przynajmniej 1,5-2,0 odchylenia standardowe poniżej wartości odpowiednich dla wieku.

W badanej przez nas grupie 105 osób z MCI do oceny pamięci epizodycznej użyto podskali Informacji i Pamięci ze Skali Informacji, Pamięci i Uwagi Blessedda (BIMC) oraz podtestu Powtarzanie Cyfr z WAIS-R. Powtarzanie Cyfr Wspak oraz podskala Uwagi z BIMC zostały wykorzystane do oceny pamięci operacyjnej. Pamięć semantyczną zbadano przy pomocy fluencji słownej i nazywania 12 obrazków. Wyniki podkategorii z CDR (pamięć, orientacja, osąd i rozwiązywanie problemów, hobby, funkcjonowanie społeczne, czynności osobiste) również uwzględniono w analizie.

Analiza badania neuropsychologicznego przy wstępnej ocenie ze stanem funkcjonowania poznawczego pacjentów po trzyletniej obserwacji ujawniła, że najbardziej różnicującą grupę bez otępienia z grupą, która przekonwertowała do otępienia czynnikiem jest poziom pamięci operacyjnej i semantycznej ( $p=0,01$ ). Analiza podkategorii CDR wykazała, że 4

ostatnie podkategorie wypadają lepiej u osób z grupy, u której nie rozwinęło się otępienie ( $p=0,05$ ).

Doszliśmy do wniosku, że zaburzenia pamięci epizodycznej wydają się być dominujące w profilu pacjentów z otępieniem w badaniu wstępnym, jednakże w omawianej grupie nie są one statystycznie istotne. Najbardziej interesującym spostrzeżeniem jest fakt, że pozapoznawcze podkategorie w CDR były niższe w badaniu wstępnym u osób, które rozwinęły otępienie. Niezbędne są zatem dalsze badania i analizy.

### **Depresja i MCI**

Występujące w MCI obniżenie sprawności intelektualnej i będące następstwem tego zaburzenia złożonej codziennej aktywności życiowej mogą być przyczyną reakcji depresyjnej. Pacjent będąc krytyczny do obniżających się możliwości sprawnego funkcjonowania reaguje obniżeniem nastroju. Takiemu stanowi często towarzyszy obawa, że doprowadzi on szybko i nieuchronnie do AD, oraz lęk przed inwalidztwem i utratą autonomii. Bywa też odwrotna zależność kiedy depresja może być przyczyną obniżenia sprawności poznawczej. W przebiegu ciężkiej depresji wtórne zaburzenia poznawcze mogą osiągnąć takie nasilenie, że dominują w obrazie chorobowym. Stan taki określany jest jako *pseudo-otępienie*. Po skutecznym leczeniu przeciwdepresyjnym zaburzenia poznawcze powinny ustąpić.

28

Zaburzenia nastroju utrudniają ustalenie prawidłowego rozpoznania MCI. Istnieje zgodność co do tego, że nie powinno się rozpoznawać MCI bez oceny nastroju chorego i wielu specjalistów w tej dziedzinie uważa, że nie można rozpoznawać MCI u pacjentów z ciężką depresją (Baro i wsp., 2000; Lopez i wsp., 2003).

W licznych pracach zwracano uwagę na związki zaburzeń poznawczych z zaburzeniami nastroju. Adler i wsp., (1999) stwierdzili, że w przypadku wystąpienia *pseudo-otępienia* w przebiegu depresji wieku podeszłego wzrasta ryzyko rozwinięcia się otępienia nieodwracalnego. Zakwestionowano również całkowitą odwracalność zaburzeń poznawczych po ustąpieniu depresji (Reischies i Neu, 2000) i wykazano, że wczesne występowanie objawów depresyjnych w przebiegu MCI przy braku poprawy w ocenie funkcji poznawczych po kuracji przeciwdepresyjnej mogą być czynnikami predykcyjnymi rozwinięcia się otępienia (Li i wsp., 2001; Devenand i wsp., 2003).

Objawy składające się na obraz depresji w MCI i w otępieniu, które występują w podeszłym wieku mogą znacznie różnić się od występujących wśród osób młodych. Wśród osób w podeszłym wieku

z rozpoznaniem MCI może wystąpić szereg objawów depresyjnych przy braku pełnoobjawowej depresji. Poszczególne objawy i cechy są mało nasilone, niektóre nie występują. Czasami na pierwszy plan wysuwa się jeden lub kilka objawów albo cech, które dominują i są najważniejszym problemem zdrowotnym pacjenta. Subdepresja może być samodzielną postacią choroby afektywnej, może być wstępem do typowego zespołu lub jego fazą zejściową (Pużyński, 2002). Miejsce depresji (jako objawu zespołu) zajmują inne objawy, niekiedy tylko jedna grupa objawów i cech. Są to stany depresyjne z takim samym rodzajem objawów jak w dużej depresji, ale występuje ich mniej (Tannock i Katona, 1995). W takich przypadkach rozpoznawana jest mała depresja (podprogowa, subkliniczna, poronna). W DSM-IV zaproponowano badawcze kryteria dla małej depresji; epizody zaburzeń depresyjnych trwają przynajmniej dwa tygodnie, ale do rozpoznania niezbędne jest występowanie mniej niż pięciu objawów koniecznych do rozpoznania dużej depresji (APA, 1994). Czynniki ryzyka występowania w podeszłym wieku małej i dużej depresji są takie same: osłabienie ogólnej kondycji zdrowotnej, zmniejszenie aktywności fizycznej, redukcja kontaktów społecznych, samotność, inwalidztwo, brak satysfakcji życiowej. Zaburzenia funkcji poznawczych w małej depresji mogą mieć nasilenie podobne do występujących w depresji dużej (Lyness i wsp., 1999). Obraz chorobowy może być podobny do dystymii, ale objawy utrzymują się krócej niż dwa lata.

29

Rozpowszechnienie małej i dużej depresji w podeszłym wieku wynosi od 8 do 15%. W metaanalizie badań z różnych krajów świata (Beekman i wsp., 1999) wynosiło ono 13,5%. Dysponujemy niewielką liczbą danych dotyczących rozpowszechnienia zaburzeń depresyjnych w MCI. W badaniu Lyketose'a (Lyketos i wsp., 2002) 20,1% przypadków MCI towarzyszyły objawy depresyjne, a w 9,9% objawy lękowe; ale w żadnym przypadku nie było rozpoznania dużej depresji zgodnego z kryteriami DSM-IV. Forsell (Forsell i wsp., 2003) znalazła związek zespołu lękowego i MCI, ale nie wykazała związku pomiędzy MCI i depresją.

W naszym badaniu do oceny nastroju używaliśmy skali MADRS. Skala oceny depresji (MADRS – ang. The Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) przeznaczona jest do oceny i dynamiki zmian objawów depresyjnych (Montgomery i Asberg, 1979). Stosowana jest szeroko w badaniach klinicznych z powodu wysokiej czułości i wiarygodności (Kørner i wsp., 1979). Szereg badań wykazało, że MADRS może być odpowiednim narzędziem oceny nasilenia depresji w podeszłym wieku, ale dotychczas nie było badania oceniającego strukturę czynnikową skali MADRS wśród osób w podeszłym wieku z rozpoznaniem MCI. Skala składa się z 10 elementów odzwierciedlających biologiczną, poznawczą, afektywną oraz be-

hawioralną charakterystykę depresji. Wszystkie elementy skali („smutek obserwowany przez badającego”, „skargi na smutek”, „poczucie napięcia wewnętrznego”, „skrócenie snu”, „zmniejszenia apetytu”, „trudności w koncentracji uwagi”, „męczliwość”, „niemożność przeżywania uczuć”, „pesymistyczne myśli”, „myśli rezygnacyjne”) wybrano empirycznie jako podstawowe objawy zespołu depresyjnego. Każdy element skali oceniany jest w zakresie od 0 do 6, natomiast ogólny wynik oceny mieści się w zakresie punktowym od 0 do 60.

### ***Epidemiologia***

Petersen (Petersen i wsp., 1997) ustalił, że MCI występują u 15-30% osób 60-cio letnich i starszych (otępienie 8-11%). Większość badań wskazuje na związek rozpowszechnienia MCI ze starzeniem się. Callahan (Callahan i wsp., 1995) określił rozpowszechnienie MCI w rosnących grupach wiekowych na: 60-70 r.ż. - 18,6%, 71-80 r.ż. - 27,1%, ≥ 81 r.ż. - 29,4%. W odpowiednich grupach wieku rozpowszechnienia AAMI jest prawie trzykrotnie częstsze i wynosi: 60-70 r.ż. - 58%, 71-80 r.ż. - 74%, ≥ 81 r.ż. - 85% (Larrabee i Cook, 1994).

30

Rozpowszechnienie MCI jest niemal dwukrotnie wyższe wśród osób długotrwale instytucjonalizowanych w porównaniu z przebywającymi w swoim domu (Graham, 1997).

### ***Progresja MCI***

Pogorszenie funkcji poznawczych rozwija się u chorych z MCI znacznie szybciej niż u zdrowych równolatków, ale wolniej niż u chorych z łagodną AD. Po ustaleniu rozpoznania MCI, według Dawe'a (Dawe i wsp., 1992) AD rozwija rocznie od 1 do 25% osób, natomiast według Bowen'a (Bowen i wsp., 1997) w ciągu roku otępienie rozwinie się u 10-15% osób. W badaniu Black'a (Black, 1999) po 3 latach otępienie rozwinęło się u 30% osób. Flicker (Flicker i wsp., 1993) stwierdził, że po 5-7 latach od rozpoznania MCI otępienie rozwinie się u 50- 80% osób. Prace Bowen'a (Bowen i wsp., 1997) oraz Wolfa (Wolf i wsp., 1998) wykazały, że ok. 60% chorych z MCI pozostawało na stabilnym poziomie poznawczym przez okres 2-3 lat. W badaniu epidemiologicznym Kawas (Kawas i wsp., 2000) ustalił średni czas konwersji z MCI w AD na 4,4 lat. Potencjalnymi czynnikami ryzyka konwersji w AD jest: podeszły wiek, niski poziom wykształcenia, obecność zaburzeń psychomotorycznych (Ritchie i wsp., 1999; Kluger i wsp., 1997), oraz nosicielstwo allelu ApoE 4 (Petersen i wsp., 1995). Panuje też opinia, że u starych osób z MCI, ale bez wywiadu

świadczącego o występowaniu w rodzinie przypadków AD o wczesnym początku, genotyp ApoE 4 nie stanowi czynnika ryzyka. Natomiast są doniesienia, że u nosicieli allelu E4 ApoE występuje zwiększone ryzyko wystąpienia AD o późnym początku (Saunders i wsp., 1993). Pomocny w przewidywaniu szybkiej konwersji może być również wolumetryczny pomiar formacji hipokampa w badaniu MRI (Jack i wsp., 1997; Visser i wsp., 1999; Killiany i wsp., 2000; Goncharova i wsp., 2001; Grundman i wsp., 2002).

Większość autorów jest zgodnych, że u osób z MCI najczęściej rozwija się AD. MCI jest jednak zespołem heterogennym, którego przyczyną może być wiele chorób centralnego układu nerwowego. Opierając się na tym założeniu opisywane są różne typy MCI, z których mogą rozwinąć się różne typy otępienia:

- MCI amnestyczne → AD;
- MCI z nieznacznie zaburzonymi różnymi funkcjami poznawczymi → otępienie naczyniopochodne (VD - ang. vascular dementia), AD;
- MCI z zaburzoną pojedynczą funkcją poznawczą, ale nie pamięcią → otępienie czołowo-skroniowe (FTD - ang.- frontotemporal dementia), otępienie z ciałami Lewy'ego (DLB – ang. dementia with Lewy bodies), VD, pierwotni postępująca afazja, otępienie w chorobie Parkinsona (PDD – ang. Parkinson's disease dementia), AD.

31

### **Biomarkery**

Kluczowym pytaniem jest, które przypadki MCI pozostaną na stabilnym poziomie poznawczym, a które rozwiną się w otępienie i jak szybko to nastąpi. Obok metod neuropsychologicznych poszukiwane są markery neurochemiczne mogące pomóc przewidzieć konwersję. W MCI amnestycznym stwierdzono zwiększenie stężenia białka tau w płynie mózgowo-rdzeniowym, którego stężenie pozostawało małe w niekonwertującym MCI (Sunderland i wsp., 1999). Inne badanie wykazało, że u chorych z MCI dochodzi do wzrostu poziomu tau i obniżenia poziomów beta-amyloidu (1-42) w płynie mózgowo-rdzeniowym (Hulstear i wsp., 1999). Prace te wymagają kontynuacji i potwierdzenia wyników na większych grupach chorych. Wskazywano też na zaburzenia węchowe, jako wczesny czynnik predykcyjny konwersji (Devanand i wsp., 2000). Wstępne badania potwierdzają korelację poziomu NGF (czynnik wzrostu nerwów) w surowicy i zdolności poznawczych (Reischies i Hellweg, 2000).



Znalezienie swoistych biomarkerów dla różnych typów MCI ułatwiłoby planowanie farmakoterapii. Wiadomo, że czynniki ryzyka, zarówno środowiskowe jak i genetyczne, działają długo przed wystąpieniem klinicznych objawów otępienia. Dlatego celowe jest poszukiwanie takich czynników u osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi, co umożliwiłoby wcześniejsze włączenie leczenia w tej grupie chorych. Jest to uzasadnione również dlatego, że stosowane aktualnie leki poprawiające funkcje poznawcze działają prawdopodobnie najskuteczniej właśnie we wczesnych fazach choroby.

### **Genetyka**

Prowadzone są badania genetyczne, które mają dostarczyć dowody mogące pomóc w określeniu pozycji nozologicznej MCI. Poszukiwane są geny prognostyczne. Badania fenotypowe nosicieli allelu  $\epsilon 4$  apolipoproteiny E służą próbie ustalenia ryzyka konwersji do AD. Stwierdzenie mutacji w genach białka prekursorowego amyloidu (APP) preseniliny 1 (PSEN 1) i 2 (PSEN 2), tau, PRNP i alfa-synukleiny może pomóc określić etiologię zaburzeń poznawczych u osób z wywiadem rodzinnym występowania otępienia.

32

Istnieje wiele wskazówek, że jeden z typów MCI może stanowić etap początkowy w rozwoju AD. Molekularne podłoże AD jest bardzo złożone. Jedynie w przypadku postaci rodzinnej, z wyraźnym wzorem dziedziczenia, chorobę powodują mutacje w trzech genach: *PSEN1*, *PSEN2* oraz *APP* (kodujące odpowiednio presenilinę 1 i 2 oraz białko prekursorowe amyloidu). Mutacje genów *PSEN1* i *APP* charakteryzuje pełna penetracja. Natomiast w przypadku mutacji genu *PSEN2* wiek pojawienia się objawów może być bardzo różny (od 40 do ponad 80 lat).

Postać sporadyczna AD (ang. SAD- sporadic Alzheimer's disease), jest trudniejsza do molekularnego określenia. Nie jest związana z mutacjami wspomnianych trzech genów. Badania molekularne (populacyjne, rodzinne i badania bliźniąt) sugerują istnienie składnika dziedzicznego SAD. Dotychczas zidentyfikowano jeden pewny czynnik zwiększający ryzyko wystąpienia AD. Jest nim obecność allelu  $\epsilon 4$  genu kodującego apolipoproteinę E (*APOE4*). Znane są także polimorfizmy sekwencji regulatorowych genów *APP*, *PSEN1*, *PSEN2* i *APOE*. Polimorfizmy te najczęściej nie są charakterystyczne wyłącznie dla populacji AD, lecz podobnie jak allele *APOE* występują także w populacji ogólnej. Nie jest wykluczone, że część przypadków SAD powodowana jest mutacjami o penetracji niepełnej i zmieniającej się w obrębie rodziny, co uniemożliwia rozpoznanie sposobu dziedziczenia.

U pacjentów z autosomalnie dominującą formą AD o wczesnym początku (ang. EOAD- early onset Alzheimer's disease) stwierdza się mutacje w trzech genach sprawczych: *preseniliny 1 (PSEN1)*, *preseniliny 2 (PSEN2)* oraz *APP*. W celu określenia częstości tych mutacji w polskiej grupie chorych o wczesnym zachorowaniu, przeprowadziliśmy poszukiwania mutacji w wymienionych genach stosując metodę bezpośredniego sekwencjonowania (Żekanowski i wsp., 2003). Badaniami objęto grupę 40 chorych z EOAD i jedną osobę z MCI z rodzinnym wywiadem choroby Alzheimera. W badanej grupie wykryto cztery opisywane wcześniej mutacje (w genie *PSEN1* : H163R; M139V i w genie *APP* : T714A, V715A) oraz trzy nowe mutacje (w genie *PSEN1* : P117R, I213F i w genie *PSEN2* : Q228L). Ogółem częstość wykrytych wśród pacjentów mutacji była relatywnie niska (17%), być może z powodu przyjęcia zbyt mało restrykcyjnej definicji rodzinnej postaci EOAD (jako osoby posiadającej co najmniej jednego krewnego z tą chorobą). U 34 spośród badanych osób nie wykryto żadnej mutacji w genach *PSEN1*, *PSEN2*, *APP*. Stwierdzono natomiast, iż osoby te były nieco starsze od osób posiadających mutację i częściej u tych pacjentów stwierdzano obecność allelu APOE4. Podsumowując można stwierdzić, iż poszukiwanie mutacji w genach *PSEN1*, *PSEN2*, *APP* powinno być przeprowadzane u pacjentów z pozytywnym wywiadem rodzinnym w kierunku EOAD lub wiekiem zachorowania poniżej 55 roku życia.

33

Wymieniona wyżej nowa mutacja w pozycji Q228L (CAG→CTG) w genie *preseniliny 2 (PSEN2)* wykryta została u pacjentki z rozpoznaniem MCI i rodzinnym wywiadem AD. Przebieg kliniczny u tej chorej jest zgodny z opisywanymi u innych pacjentów z mutacjami w obrębie genu *PSEN2*. Przeprowadzone dodatkowo poszukiwanie tej zmiany u 100 osób z grupy kontrolnej oraz 100 osób ze sporadyczną chorobą Alzheimera nie wykazało jej obecności u żadnej z badanych osób. Na podstawie analizy przy użyciu programu ConSeq (<http://conseq.bioinfo.tau.ac.il/>) można uznać, iż kodon Q228 jest funkcjonalny, wysoce konserwatywny ewolucyjnie (również pomiędzy genami *PSEN1* i *PSEN2*) i wpływa na ekspresję białka. Opisywane podstawienie dotyczy reszty aminokwasowej zlokalizowanej w V domenie przezłonowej i znajduje się w pobliżu innych patogennych mutacji opisywanych w literaturze (M239V, M239I) (Finckh et al., 2000). W populacji niemieckiej wykryto mutację w homologicznej pozycji genu *PSEN1* (Q222R), co może wskazywać również na funkcjonalne znaczenie kodonu Q228 w genu *PSEN2* (Rogaeva et al., 2001). Powyższe informacje pozwalają przyjąć, iż wykryta mutacja Q228L jest mutacją powodującą chorobę.

## Neuroobrazowanie

Zastosowanie różnych technik obrazowania układu nerwowego pozwala znaleźć odpowiednie struktury mózgowe odpowiedzialne za powstawanie określonych zaburzeń poznawczych, oraz śledzić dynamikę zmian przez monitorowanie regionalnych zmian parametrów hemodynamicznych i metabolicznych. W ustalaniu rozpoznania MCI stosuje się metody strukturalne (tomografia komputerowa i rezonansu magnetycznego - CT i MRI) oraz funkcjonalne (tomografia emisji pojedynczego fotonu - SPECT), spektroskopia rezonansu magnetycznego, pozytonowa tomografia emisyjna (PET). Badania przy użyciu CT i MRI wykazują zaniki lewego środkowego płata skroniowego (Kawas i wsp., 2000) i jego mniejszą objętość, z wyjątkiem prawych zakrętów hipokampa (Krasuski i wsp., 1998). Jack (Jack i wsp., 1999) wykorzystując ilościowy pomiar MRI hipokampa u chorych z MCI, zaobserwował atrofię tej formacji i stwierdził, że im mniejszy hipokamp tym większe prawdopodobieństwo konwersji do AD. Podobne obserwacje można znaleźć w pracach innych autorów (Visser i wsp., 1999; Killiany i wsp., 2000; Du i wsp., 2001; Grundman i wsp., 2002). Badania w grupach pacjentów z AAMI nie wykazały atrofii hipokampa. W badaniu SPECT wykazano obniżoną perfuzję ciemieniowo-skroniową i asymetrię (lewa/prawa) ciemieniowo-skroniową (Cesis i wsp., 1997). Wartości obserwowanej, obniżonej perfuzji mieściły się w środku, pomiędzy występującymi u zdrowych osób i w AD. Wśród chorych z AD występowały zaniki i obniżony przepływ mózgowy zarówno w środkowych-skroniowych, jak i ciemieniowo-skroniowych obszarach, podczas gdy u osób z MCI stwierdzano jedynie istotną redukcję przepływu mózgowego krwi w obszarze skroniowo-ciemieniowym bez zaników (Julin, 1997). Badania z zastosowaniem PET ujawniły u osób genetycznie obciążonych AD wczesne ubytki metaboliczne w obszarach skroniowo-ciemieniowych oraz w tylnym zakręcie obręczy kory (Berent i wsp., 1999).

Powyższe dane mogą upoważniać do przypuszczenia, że MCI- szczególnie postać amnestyczna i AD mają podobne podłoże anatomiczne. MCI różnicuje od wczesnej AD głównie nasilenie zaburzeń i bardziej funkcjonalne, niż strukturalne zmiany. W trzyletnim badaniu McKelvey'a (McKelvey i wsp., 1999) 64% chorych z MCI miało na początku nieprawidłowe wyniki w badaniu SPECT. Z 53% osób, u których rozwinęło się otępienie 67% miało początkowo nieprawidłowy obraz SPECT – pozytywna wartość predykcyjna badania sięgnęła 50%.

### **Postępowanie terapeutyczne**

Celami postępowania terapeutycznego w MCI jest:

- zredukowanie objawów zaburzeń poznawczych, albo przynajmniej zahamowanie ich narastania;
- umożliwienie powrotu do bardziej normalnego sposobu życia i odtworzenia szacunku do siebie samego;
- jeśli nie jest możliwe zapobieżenie rozwinięcia się otępienia to przynajmniej opóźnienie jego początku.

Metodami postępowania terapeutycznego są:

- porady oraz wsparcie chorego i rodziny;
- postępowanie nefarmakologiczne (treningi pamięci, programy psychoedukacyjne (Yesavage, 1995; Zarit i Knight, 1996);
- terapia farmakologiczna.

### **Porady oraz wsparcie chorego i rodziny**

Oprócz prawidłowego i wczesnego rozpoznania zaburzeń poznawczych chory, a często i jego rodzina potrzebują wsparcia psychologicznego. Diagnoza nie może być źródłem frustracji, lęku czy depresji. Należy zapoznać chorego i jego opiekunów z rozpoznawaniem różnych objawów choroby i uświadomić czego należy spodziewać się w przyszłości (Bahro i wsp., 1995; Teri, 1999). Trzeba też zwrócić uwagę na zagrożenia związane z możliwością pogorszenia się zdolności poznawczych i rozwinięcia się otępienia, ale i wyjaśnić choremu, że część przypadków pozostaje stabilna.

35

### **Postępowanie nefarmakologiczne**

Najbardziej popularną formą terapii poznawczej wśród osób w podeszłym wieku jest trening pamięci. Korzystają z niego osoby z subiektywnymi skargami na zaburzenia pamięci, oraz osoby ze stwierdzoną obiektywnie dysfunkcją pamięci. Głównymi celami tych ćwiczeń jest poprawa funkcji pamięciowych i jakości codziennego funkcjonowania (Scogin i wsp. 1985; Backman, 1992; Clare i Wilson, 1997). Sheikh już w 1986 roku opisał skuteczność treningu pamięci wśród pacjentów ze związanym z wiekiem osłabieniem pamięci (Sheikh i wsp., 1986). Wydaje się jednak, że osiągnięte pozytywne efekty nie są trwałe, a programy treningowe dla osób starszych powinny koncentrować się

### ***Postępowanie terapeutyczne***

Celami postępowania terapeutycznego w MCI jest:

- zredukowanie objawów zaburzeń poznawczych, albo przynajmniej zahamowanie ich narastania;
- umożliwienie powrotu do bardziej normalnego sposobu życia i odtworzenia szacunku do siebie samego;
- jeśli nie jest możliwe zapobieżenie rozwinięcia się otępienia to przynajmniej opóźnienie jego początku.

Metodami postępowania terapeutycznego są:

- porady oraz wsparcie chorego i rodziny;
- postępowanie nefarmakologiczne (treningi pamięci, programy psychoedukacyjne (Yesavage, 1995; Zarit i Knight, 1996);
- terapia farmakologiczna.

### ***Porady oraz wsparcie chorego i rodziny***

Oprócz prawidłowego i wczesnego rozpoznania zaburzeń poznawczych chorego, a często i jego rodzina potrzebują wsparcia psychologicznego. Diagnoza nie może być źródłem frustracji, lęku czy depresji. Należy zapoznać chorego i jego opiekunów z rozpoznawaniem różnych objawów choroby i uświadomić czego należy spodziewać się w przyszłości (Bahro i wsp., 1995; Teri, 1999). Trzeba też zwrócić uwagę na zagrożenia związane z możliwością pogorszenia się zdolności poznawczych i rozwinięcia się otępienia, ale i wyjaśnić choremu, że część przypadków pozostaje stabilna.

35

### ***Postępowanie nefarmakologiczne***

Najbardziej popularną formą terapii poznawczej wśród osób w podeszłym wieku jest trening pamięci. Korzystają z niego osoby z subiektywnymi skargami na zaburzenia pamięci, oraz osoby ze stwierdzoną obiektywnie dysfunkcją pamięci. Głównymi celami tych ćwiczeń jest poprawa funkcji pamięciowych i jakości codziennego funkcjonowania (Scogin i wsp. 1985; Backman, 1992; Clare i Wilson, 1997). Sheikh już w 1986 roku opisał skuteczność treningu pamięci wśród pacjentów ze związanym z wiekiem osłabieniem pamięci (Sheikh i wsp., 1986). Wydaje się jednak, że osiągnane pozytywne efekty nie są trwałe, a programy treningowe dla osób starszych powinny koncentrować się

na przywracaniu kontroli nad nienaruszonymi pokładami pamięci, oraz uświadamianiu istniejących ograniczeń. W ostatnim okresie podejmowane są próby skonstruowania specjalnych programów treningowych dla osób z MCI. Takim programem jest eksperymentalny, rehabilitacyjny program neuropsychologiczny- *Informacja ukierunkowana na działanie* (FOG - ang. Function Oriented Guidance) (Commissaris i wsp., 1996), który służy do poprawy sprawności pamięci. Powtarzające się ćwiczenia stymulują pamięć operacyjną i krótkoterminową. Równolegle prowadzona jest psychoedukacja i poradnictwo.

### **Leczenie farmakologiczne**

Dotychczas w badaniach klinicznych nie udowodniono skutecznego sposobu leczenia farmakologicznego MCI. Dwa podstawowe cele, które stawiane są przed lekiem to poprawa w zakresie zaburzonej aktywności poznawczej i zapobieżenie lub spowolnienie konwersji do otępienia. Obecnie jednym z głównych celów psychofarmakologii psychogeriatrycznej wydaje się być odroczenie początku manifestacji klinicznej obaw AD. Oszacowano, że opóźnienie początku ujawnienia się tych objawów o 5 lat zredukuje liczbę chorych z AD o 50%, a opóźnienie o 10 lat zredukuje ich liczbę o 75% (Wimo i Winblad, 2003).

36

Stosowane obecnie leki można podzielić na trzy grupy. Pierwsza, to środki działające objawowo, które poprawiają przewodnictwo cholinergiczne (inhibitory cholinesterazy). Druga, to działające również objawowo niespecyficzne leki nootropowe (piracetam). Trzecia, to środki działające neuroprotekcynie: przeciwutleniacze (witamina E, selegilina, witamina C), leki przeciwzapalne (COX-2), leki przeciwekscytotoksyczne (antagonista receptora NMDA- memantyna), czynniki wzrostu (estrogeny, czynnik wzrostu nerwów).

W AD występuje podwyższenie poziomu homocysteiny w surowicy chorych. Istnieje duże prawdopodobieństwo, że czynniki niecukrzenne mają również istotny wpływ na zmiany patologiczne w CUN osób z MCI. Mając na celu spowolnienie procesu deterioracji poznawczej prowadzone są badania nad złagodzeniem negatywnego wpływu mózgowo-naczyniowych czynników ryzyka (podawanie folianu i witaminy B w celu obniżenia poziomu homocysteiny, oraz statyn w celu obniżenia poziomu cholesterolu).

### **Inhibitory cholinesterazy**

Wskazaniem do stosowania tych leków jest łagodne i umiarkowane otępienie typu alzheimerowskiego (DAT - ang. Alzheimer-type dementia).

Działają one poprzez wzmacnianie aktywności układu cholinergicznego. Kluczowym pytaniem jest czy stosować je w fazie przed-otępiennej, w grupie zwiększonego ryzyka rozwinięcia się otępienia. DeKosky (DeKosky i wsp., 2002) stwierdził wzrost aktywności acetyltransferazy cholinowej (ChAT - ang. choline acetyltransferase) w tylnej korze czołowej i w hipokampie osób z MCI, w porównaniu z grupą kontrolną bez zaburzeń poznawczych. Wynika z tego, że deficyty poznawcze w MCI nie są spowodowane spadkiem ChAT, czyli że wczesne zaburzenia pamięci w AD nie są wynikiem deficytu cholinergicznego?

Mimo podejmowanych prób nie ma dowodów na skuteczność stosowania inhibitorów cholinesterazy w MCI. Należy spodziewać się raczej efektów działania protekcyjnego niż istotnie poprawiającego zdolności pamięciowe. Ich potencjalna przydatność wydaje się być największa w MCI amnestycznym. Pierwszy lek z tej grupy tacryna został wprowadzony do leczenia na początku lat dziewięćdziesiątych. Przy korzystnym wpływie na funkcje poznawcze wykazywał silne działanie hepatotoksyczne. Nowsze inhibitory cholinesterazy (donepezyl, rivastigmina, galantamina) mają znacznie lepsze profile bezpieczeństwa. Liczne badania kliniczne udowodniły, że poprawiają zdolności poznawcze i sprawność codziennej aktywności życiowej, mierzone skalami oceny klinicznej i testami neuropsychologicznymi.

37

### ***Klasyczne leki nootropowe***

Leki te znane są i stosowane od kilkadziesiąt lat. Zwiększają aktywność metaboliczną neuronów. Obecnie są reprezentowane przez dwa szeroko stosowane środki- piracetam i aniracetam. Opisano wpływ piracetamu na różne elementy procesów pamięciowych (szczególnie odroczone przypomnienie), na wzmacnianie efektów stymulacji poznawczej, oraz na poprawę innych funkcji intelektualnych- jak uwaga i koncentracja. Przeprowadzono liczne badania na grupach zdrowych młodych i starych osób (również z rozpoznaniem AAMI). Badania wśród osób z MCI nie wykazały istotnej klinicznie skuteczności tych leków.

### ***Wymiatacze wolnych rodników i przeciwutleniacze***

Jedną z teorii tłumaczących procesy, które wywołują zmiany patologiczne charakterystyczne dla AD jest stres oksydacyjny i gromadzenie wolnych rodników tlenowych. Najczęściej stosowane w AD- witamina E i selegilina powodują wzrost poziomu katecholamin w mózgu i działają przeciwutleniająco zapobiegając uszkodzaniu neuronów, co ma spowolnić proces neurodegeneracji (Sano i wsp., 1997).

### ***Inhibitory cyklooksygenazy-2 (COX-2)***

Liczne badania wykazały, że we wczesnym etapie AD depozytom białka beta-amyloidu towarzyszy reakcja zapalna (McGeer i wsp., 1996; Pasinetti, 1998). Białki starcze zawierają między innymi  $\alpha$ 1-antycymotrypsynę, białko którego syntezę stymulują mediatory wczesnej fazy reakcji zapalnej. Wynikiem tych odkryć są próby stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (Thal, 2003). Dotychczas przeprowadzone badania kliniczne z zastosowaniem selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy 2 (COX-2) w MCI takich jak rofecoxib i celecoxib oraz z inhibitorem COX-1/COX-2 naproxenem wypadły negatywnie.

### ***Podsumowanie leczenia***

Postępowanie terapeutyczne w MCI mieści się pomiędzy prewencją otępienia u osób zdrowych i leczeniem chorych z rozwiniętym otępieniem. Ponieważ wśród osób z MCI występuje zwiększone ryzyko rozwinięcia się otępienia najważniejsze wydaje się być skuteczne i bezpieczne spowalnianie lub blokowanie konwersji z MCI do otępienia. Sprawdzanych jest wiele różnych typów terapii.

38

### ***Konsekwencje zdrowotne i społeczne***

Zaburzenia poznawcze występujące w MCI oddziałują na psychikę chorych, stopień ich niezależności i integracji społecznej. Mają również istotny wpływ na ich jakość życia. Skutki MCI i obciążenia z nimi związane stawiają przed lekarzem i opiekunem potrzebę wielkierunkowego działania. Poza ogólnymi wymogami dotyczącymi opieki i leczenia występują również specyficzne problemy, którym można często zapobiec i potrzeby, którym można sprostać.

### ***Codzienna aktywność życiowa***

Podeszły wiek w sposób naturalny wpływa na pogorszenie codziennego funkcjonowania powodując, że osoby stare potrzebują coraz więcej wsparcia. Wyniki badania (Holmen i wsp., 1993) przeprowadzonego w Szwecji wykazały, że upośledzenie funkcji poznawczych istotnie wpływa na codzienną aktywność. Zależność jest szczególnie widoczna w bardziej złożonej instrumentalnej aktywności jak sprzątanie, zakupy, gotowanie, zarządzanie finansami. Poczuciu bezradności i lękowi związanemu z pogarszającymi się możliwościami prawidłowego, samodzielnego funkcjonowania często towarzyszy obawa stania się ciężarem dla bliskich osób. Dodatkowymi objawami prowadzącymi do szybszego inwalidztwa



osób z MCI są zaburzenia ruchowe i psychomotoryczne. Kluger zbadał grupę osób z łagodnym deficytem poznawczym i stwierdzili, że w porównaniu z grupą kontrolną (bez zaburzeń) wykonywali oni gorzej zadania związane zarówno z prostą jak i złożoną aktywnością ruchową (Kluger i wsp., 1997).

### ***Upadki i udary***

Osoby z deficytem poznawczym mogą być narażone na upadki, które mogą mieć dla nich poważne następstwa (Raimsch, 1992; Lord i Clark, 1996). Przyczyną upadków może być upośledzenie zdolności mechanizmów protekcyjnych lub nieprawidłowe ocenianie i w konsekwencji podejmowanie ryzykownych form aktywności. Upadki i lęk przed nimi zwiększa ryzyko doprowadzenia do inwalidztwa i może znacznie ograniczyć aktywność chorego.

Niektóre przypadki zaburzeń poznawczych w podeszłym wieku mogą być wczesną manifestacją chorób sercowo-naczyniowych, które ostatecznie objawiają się klinicznie jako ostry udar naczyniowy mózgu. Niektórzy badacze uważają, że upośledzenie poznawcze u starych ludzi jest związane z podwyższonym ryzykiem (niezależnie od innych czynników ryzyka) wystąpienia w przyszłości udaru (Ferrucci i wsp., 1996).

39

### ***Prowadzenie pojazdów***

Nie mają jednoznacznej odpowiedzi czy osoby z MCI mogą bezpiecznie kierować pojazdami. Decydujący wpływ ma indywidualne nasilenie różnych deficytów poznawczych. Johansson wykazał, że MCI zwiększa ryzyka utraty prawa jazdy będącego rezultatem wypadku drogowego (Johansson i wsp., 1996). W wielu krajach kierowca musi okresowo poddawać się lekarskiej ocenie zdolności poznawczych. Osobnym problemem są piesi z zaburzeniami poznawczymi, którzy są często ofiarami poważnych wypadków komunikacyjnych..

### ***Umieralność***

Osoby ze znaczącymi deficytami poznawczymi są w grupie podwyższonego ryzyka umieralności. Wiąże się ono zarówno z zaburzeniami, które mogą być przyczyną tych deficytów jak i ich skutkami np. obniżeniem sprawności fizycznej i umysłowej (Zubenko i wsp., 1997). Liu (Liu i wsp., 1990) wykazał prawie linearną zależność obniżenia punktacji w teście Krótkiej Oceny Stanu Psychicznego (ang.- Mini Mental State Examination (MMSE)) (Folstein i wsp., 1975) do umieralności.

### ***Jakość życia***

„Jakość życia” jest definiowana jako osobisty odbiór pozycji konkretnej osoby w życiu, w kontekście przynależnych tej osobie systemów kulturowego i wartości. Zależy ona ściśle od celów i oczekiwań, standardów i kłopotów (również zdrowotnych) tej osoby. W większości przypadków jakość życia osób z zaburzeniami poznawczymi jest obniżona. Składa się ona z trzech składowych: subiektywnego samopoczucia, obiektywnego poziomu zdolności radzenia sobie, środowiskowych warunków życiowych. Planując wsparcie i różne rodzaje terapii mające na celu poprawę jakości życia należy zwracać uwagę na te wszystkie obszary.

### ***Konsekwencje ekonomiczne***

Rosnąca liczba ludzi starych powoduje, że koszty związane z zaburzeniami poznawczymi stają się istotnym problemem. Są one na tyle uciążliwe dla systemów opieki, że pojawiły się wątpliwości czy potrafimy im sprostać. Patrząc w przyszłość możemy rozważać trzy możliwe scenariusze: spadek zachorowalności (obecnie mało prawdopodobny), odroczenie zachorowalności (prawdopodobny), rozprzestrzenianie się zachorowalności (najbardziej prawdopodobny). Wzrost kosztów związany jest z nasileniem zaburzeń poznawczych. Stwierdzono silną korelację pomiędzy zaburzeniami poznawczymi mierzonymi MMSE i kosztami opieki (Jonssoni wsp., 1999).

## Cele

Głównym celem tej rozprawy habilitacyjnej było poznanie i opisanie mechanizmów patogenetycznych oraz obrazu klinicznego zaburzeń poznawczych występujących w podeszłym wieku. Przedmiotem zainteresowania były osoby z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi i z otępieniem.

Szczególną uwagę poświęcono:

1. Określeniu ryzyka konwersji z MCI do otępienia;
2. Poszukiwaniu czynników ryzyka szybkiej deterioracji poznawczej i konwersji do otępienia;
3. Oceny przydatności różnych technik neuroobrazowania w przewidywaniu deterioracji poznawczej i konwersji do otępienia;
4. Zbadaniu charakteru zaburzeń nastroju współwystępujących z zaburzeniami poznawczymi i ich wpływu na deteriorację poznawczą;
5. Ustaleniu związków nasilenia zaburzeń poznawczych i różnych objawów psychopatologicznych.

## Materiał i metody

*Materiałem do pięciu omawianych prac oryginalnych były osoby uczestniczące w długoterminowym badaniu wzdłużnym pacjentów z MCI.*

### *Uczestnicy*

W okresie od maja 2001 roku do maja 2002 zakwalifikowano do badania grupę stu siedmiu osób z rozpoznaniem MCI. Byli oni rekrutowani wśród kolejno zgłaszających się osób do Dziennego Oddziału Alzheimerowskiego Kliniki Neurologii CMDiK PAN/CSK MSWiA prowadzonego przez Zespół Badawczo-Leczniczy Chorób Zwyródnieniowych C.U.N., CMDiK PAN. Były to osoby kierowane przez lekarzy pierwszego kontaktu. Wszyscy byli oceniani przez psychiatrę, neurologa i neuropsychologa zgodnie z protokołem (Schemat 1) zawierającym badania: somatyczne, neurologiczne, psychiatryczne, neuropsychologiczne, genetyczne, biochemiczne i radiologiczne. Osoby zakwalifikowane do próby były ponownie oceniane po upływie 12, 24 i 36 miesięcy.

42

Schemat 1. Protokół badania zawierający:

A. **Dane osobowe chorego** uwzględniające obok podstawowych (imię, nazwisko, data urodzenia, adres zamieszkania), również stan cywilny, wykształcenie, zawód, wiek przejścia na emeryturę, aktualną sytuację rodzinną itp.

B. **Wywiad** – obejmujący:

- rok pojawienia się skarg dotyczących funkcjonowania poznawczego
- początkowe objawy zaburzeń poznawczych
- krótki opis głównych skarg dotyczących funkcjonowania poznawczego
- obecne dolegliwości
- przebyte, lub współistniejące choroby (w możliwie jak najszerszym zakresie)
- ekspozycję na różnorodne czynniki toksyczne
- wywiad rodzinny (z rodowodem)

C. **Szczegółową ocenę** przy użyciu szeregu określonych skal pozwalających na miarodajną i powtarzalną ocenę:

- zaburzeń aktywności poznawczej – MMSE, test zegara

(Sunderland i wsp., 1989), Skala Oceny Niedokrwienia C.U.N. Hachińskiego

- nasilenia deterioracji objawów chorobowych - GDS
- zaburzeń psychotycznych, zaburzeń zachowania i nastroju - Behave AD, MADRS.

**D. Badanie neuropsychologiczne** - specjalnie opracowany dla oceny przebiegu aktywności poznawczej osób z MCI zestaw testów neuropsychologicznych z uwzględnieniem następujących obszarów poznawczych:

1. Pamięć operacyjną oceniano przy pomocy Backward Digit Span from the Wechsler Adult Intelligence Scale – WAIS (Wechsler, 1987). Pamięć semantyczną oceniano przy pomocy podtest podobieństw z WAIS-R (ang. the Similarities subtest of WAIS). Pamięć epizodyczną przy pomocy słuchowo-werbalnego uczenie się 10 słów w wersji odroczonej i z rozpoznawaniem (ang. RAVLT)(Luria, 1973), oraz Testu Figury Złożonej Rey'a (reprodukcja) po dystrakcji (ang. Complex Rey Figure) (Osterrieth, 1944).

2. Procesy językowe były oceniane przy pomocy fluencji słownej i nazywania 20 obrazków (ang. verbal fluency and naming of 20 pictures from the Boston Naming Test) (Kaplan i wsp., 1983).

3. Funkcje wzrokowo-przestrzenne i praktyka były oceniane przy pomocy Testu Figury Złożonej Rey'a.

4. Funkcje wykonawcze były oceniane przy każdym wykonywanym teście jako zdolność do planowania, skuteczności i kontrolowania.

5. Uwaga była oceniana przy pomocy Testu Łączenia Punktów A i B (ang. Trail-Making Test Part A & Part B) (Reitan, 1958).

Ocenę codziennego funkcjonowania badanych osób przeprowadzono przy pomocy skali CDR, która uwzględnia: pamięć, orientację, osąd i rozwiązywanie problemów, funkcjonowanie społeczne, zainteresowania, samoobsługę.

Kolejne oceny neuropsychologiczne opierały się na porównaniu wyników przeprowadzanych testów oraz wywiadów z pacjentem i opiekunem.

**E. Badanie fizykalne** obejmujące:

- wzrost i waga; ciśnienie krwi i tętno
- badanie internistyczne + ekg
- badanie neurologiczne

F. **Inne dane** dotyczące aktywności i używek

- papierosy i alkohol
- hobby, aktywność sportowa
- aktywność zawodowa

G. **Wyniki badań diagnostycznych** obejmujące:

- badania dodatkowe: morfologia krwi z rozmazem, cholesterol (HDL, LDL), trójglicerydy; biochemiczne - cukier, mocznik, kreatynina, elektrolity, AspAT, AlAT, CK, hormonytarczycy; badanie moczu; OB, poziom kwasu foliowego, Wit B12 i homocysteiny. Badanie genotypu ApoE prowadzono bez informacji dotyczących rozpoznania klinicznego nieco zmodyfikowana metodą opisaną przez Chapmana (Chapman i wsp., 1996).

Wszyscy pacjenci mieli wykonane neuroobrazowanie (CT, SPECT, MRI).

- badania neuroobrazowania (MRI mózgu)  
Badania MR i MRS mózgowia wykonywano aparatem 1,5 T Eclipse Picker. Oceniane parametry: stopień zmian zanikowych mózgowia ze szczególnym uwzględnieniem formacji hipokampa, a także obecność korowo-podkorowych ognisk hypodensyjnych w obrazach T2 zależnych od sekwencji FLAIR odpowiadających zmianom naczyniopochodnym. W badaniu 1H MRS zastosowano technikę pojedynczego voxela, metodą PRESS z rutynową sekwencją 3 impulsów RF 90, 180 stopni oraz podwójnym impulsem crusher (krótki czas echa TE 35ms, czas powtórzeń TR 1500msek., 200 powtórzeń). Sygnał z voxela był optymalizowany automatycznie, supresja wody wykonywana z użyciem techniki MOIST. Technika lokalizacji: sekwencja FLAIR w płaszczyznach czołowych. VOI 1,5x1,5x1,5 cm umieszczana w obrębie hipokampa w jego przedniej i tylnej części. Część przednia odnoszona topograficznie do płaszczyzny zęba obrotka, część tylna odpowiadała topograficznie tylnemu zakrętowi obręczy. Położenie VOI korygowane było tak aby maksymalna ilość pola pomiaru pokrywała mózgowie. Analizowane były wskaźniki następujących metabolitów do H<sub>2</sub>O: NAA/H<sub>2</sub>O, Chol/H<sub>2</sub>O, ml/H<sub>2</sub>O, Cr/H<sub>2</sub>O, Glx/H<sub>2</sub>O oraz do Cr: NAA/Cr, Chol/Cr, ml/Cr, Glx/Cr. Analizie poddawano wyniki z poszczególnych VOI zlokalizowanych w 4 punktach pomiarowych (przedni hipokamp, tylny hipokamp, strona lewa, strona prawa) wyrażone względnym stosunkiem stężeń metabolitów.

Osoby z rozpoznaniem ciężkiego epizodu dużej depresji (zgodnego z kryteriami zawartymi w DSM-IV), który mógł być przyczyną zaburzenia funkcji poznawczych nie były kwalifikowane do badanej grupy. Maksymalny wynik w skali MADRS nie mógł przekraczać 28 punktów, czyli do badania mogły być zakwalifikowane osoby jedynie z lekką lub umiarkowaną depresją. W kryteriach wykluczenia były również inne somatyczne, psychiczne lub neurologiczne schorzenia, które mogły mieć istotny wpływ na funkcjonowanie poznawcze pacjentów.

Rozpoznanie MCI było ustalane przez panel specjalistów w oparciu o kryteria diagnostyczne zaproponowane przez Mayo Clinic Group (Petersen i wsp., 1997): obecność skarg na osłabienie pamięci, normalna codzienna aktywność życiowa, obiektywnie stwierdzone zaburzenia pamięci lub zaburzenia w innym obszarze funkcji poznawczych, zachowana globalna sprawność poznawcza, brak cech otępienia. Nasilenie zaburzeń poznawczych określano przy pomocy skali CDR zgodnie z zasadami opublikowanymi przez jej autora (Morris, 1993). Do badania kwalifikowały osoby, które w ocenie CDR uzyskały 0,5 punktu. Rozpoznanie otępienia było zgodne z kryteriami diagnostycznymi zawartymi w DSM-III R (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised Third Edition. American Psychiatric Association, 1987). W przypadku osób z dominującym osłabieniem pamięci przy braku znaczących zaburzeń innych funkcji poznawczych rozpoznawano amnestyczne MCI (ang. amnestic MCI, A-MCI), a u osób z osłabieniem pamięci i zaburzeniami w obrębie przynajmniej jeszcze jednej funkcji poznawczej rozpoznawano uogólnione MCI (ang. multiple-domains MCI, MD-MCI).

45

Uczestnicy byli ponownie badani po upływie kolejnych 12 miesięcy. Ocena była dokonywana kolektywnie przez panel specjalistów i na tej podstawie jeżeli były ku temu podstawy korygowano rozpoznanie kliniczne. Do końcowej analizy zakwalifikowano osoby, które przysły przynajmniej dwie pełne oceny zgodne z protokołem badania. Podczas trzyletniego okresu obserwacji 2 osoby zmarły, 7 osób odmówiło udziału w dalszych badaniach, dwie z nich przed pierwszą ponowną oceną. Analizą końcową objęto 105 osób.

# Wyniki i dyskusja

## Omawiana praca I

*The rate of conversion of mild cognitive impairment to dementia:  
predictive role of depression*

**Celem badania** było ustalenie wskaźnika konwersji z MCI do otępienia, zbadanie ryzyka konwersji dla amnestycznego oraz uogólnionego MCI i zidentyfikowanie czynników predykcyjnych progresji zaburzeń poznawczych.

46 Wśród osób z MCI występuje podwyższone ryzyko rozwinięcia się otępienia w zakresie od 1% do 25% rocznie. W systematycznym przeglądzie badań dotyczących konwersji MCI do otępienia opublikowanych pomiędzy 1991 a 2001 rokiem średni roczny wskaźnik konwersji wyniósł 10,24% przy istotnych różnicach uzyskanych w poszczególnych badaniach (Bruscoli i Lovestone, 2004). Roczne wskaźniki konwersji w tych badaniach występowały w zakresie od 2% do 31%. Ogólny, roczny wskaźnik konwersji, który wyniósł 10,24% jest pięciokrotnie wyższy niż spodziewana zapadalność otępienia w odpowiedniej wiekowo populacji.

W grupie 105 osób z MCI włączonych do długoterminowego, podłużnego badania prospektywnego przeprowadzono w odstępach dwunastomiesięcznych wielokrotną ocenę kliniczną i psychometryczną. Rozpoznanie MCI było ustalane w każdym przypadku przez panel specjalistów zaangażowanych w procesie diagnostycznym zgodnie z kryteriami Mayo Clinic Group (Petersen i wsp., 1997). Do końcowej analizy włączono osoby, u których przeprowadzono przynajmniej dwie całościowe oceny. W trakcie trzyletniej obserwacji 2 osoby zmarły, 7 osób odmówiło poddaniu się kolejnym ocenom- dwóch z nich odrzuciło przed pierwszą kontrolną oceną i zostali oni wyłączeni z tej analizy. Na podstawie wyników początkowej oceny funkcji poznawczych kolejno rekrutowani do badania pacjenci zostali podzieleni na 2 grupy. 42 osoby zakwalifikowano jako A-MCI i 63 osoby jako MD-MCI. Grupa osób z uogólnionym MCI była statystycznie starsza od grupy amnestycznej, składała się z większej ilości nosicieli APOE e4, w grupie tej stwierdzono wyższy średni poziom tHcy w osoczu i średni wyższy wynik w punktacji MADRS.

Po 3 letniej obserwacji u 23 ze 105 osób z rozpoznaniem MCI rozwinęło się otępienie, 40 ujawniało pogorszenie funkcji poznawczych ale bez



otępienia, 34 osoby pozostały na stabilnym poziomie funkcjonowania poznawczego bez pogorszenia i bez poprawy, u 8 osób stwierdzono poprawę funkcjonowania poznawczego.

Ustalono, że wskaźnik konwersji z MCI do otępienia (rozpoznanie zgodne z DSM-III-R) wyniósł po trzyletniej obserwacji 21,9%. Częstość występowania i nasilenie objawów depresyjnych wyrażone średnimi wynikami oceny skali MADRS było istotnie większe w grupie z pogorszeniem i z otępieniem niż w grupie stabilnej. Analiza kowariancji (ANCOVA) wykazała istotną zależność pomiędzy wyższym wynikiem punktacji MADRS (wstępna ocena), progresją do otępienia ( $F=4.83$ ,  $p=0.010$ ) i typem MD-MCI ( $F=6.26$ ,  $p=0.014$ ).

Osoby z MD-MCI statystycznie częściej konwertowały do otępienia niż osoby z A-MCI. Stwierdzono również, że osoby z MD-MCI, które przekonwertowały do otępienia miały statystycznie wyższy poziom tHcy w osoczu w początkowej ocenie niż osoby, u których nie rozwinęło się otępienie (16,53 umol/l vs 14,36 umol/l;  $U=713$ ,  $p=0,037$ ).

Stan funkcjonowania poznawczego badanych osób po trzech latach od wstępnej oceny ujawnił znaczną heterogenność grupy. Ustalony przez nas wskaźnik konwersji MCI do otępienia był zbliżony do wskaźników uzyskanych w innych badaniach. W trzyletnim badaniu wzdłużnym Ritchie ustaliła roczny wskaźnik na 5,6% (Ritchie *wsp.*, 2001). Daly określił roczny wskaźnik konwersji na 6,3% (Daly i *wsp.*, 2000), a Grober na 6,2% (Grober i *wsp.*, 2000). W badaniu Ravagli wyniósł on 9,7% (Ravaglia i *wsp.*, 2006), Tirney'a 10,9% (Tiernay i *wsp.*, 1996), zaś Petersena 12% (Petersen i *wsp.*, 1999).

W naszym badaniu otępienie rozwijało się częściej u osób z MD-MCI niż u osób z A-MCI. Podobne obserwacje świadczące o wyższym ryzyku konwersji wśród osób z uogólnionymi zaburzeniami poznawczymi niż wśród osób z amnestycznym typem MCI można znaleźć w pracy Bozoki (Bozoki i *wsp.*, 2001).

W grupie osób z MD-MCI było więcej nosicieli ApoE e4 i oznaczony w tej grupie średni poziom homocysteiny był wyższy niż w grupie A-MCI. W grupie z uogólnionymi zaburzeniami osoby, które przekonwertowały do otępienia miały wyższy poziom homocysteiny w badaniu początkowym niż osoby, u których nie rozwinęło się otępienie.

Wśród osób, które rozwinęły otępienie występowały w badaniu początkowym istotnie wyższe wyniki w skali MADRS w porównaniu z tymi, którzy go nie rozwinęli.

Podsumowując wyniki naszego badania można stwierdzić, że obecnie stosowane kryteria diagnostyczne MCI charakteryzują heterogenną

populację osób z podwyższonym ryzykiem rozwinięcia się otępienia. MCI okazało się być istotnym czynnikiem predykcyjnym otępienia w ciągu trzyletniego okresu, z 21,9 procentowym wskaźnikiem konwersji. Ustaliliśmy również, że współwystępowanie depresji w początkowej fazie MCI może być zwiastunem progresji do otępienia. W naszej grupie pacjentów ryzyko konwersji do otępienia było wyższe wśród osób z MD-MCI. Osoby z tym typem MCI, u których rozwinęło się otępienie miały przy wstępnej ocenie istotnie statystycznie wyższe średnie poziomy tHcy w osoczu niż osoby, które nie przekonwertowały do otępienia.

Tabela 1

Wstępna charakterystyka grupy badanej podzielonej po trzyletniej obserwacji pod kątem oceny funkcjonowania poznawczego

	Razem	Stabilni	Progresja (bez otępien.)	Otępienie	Stytystyka (wartość p)
Liczba badanych, % (n)	105	40 (42)	38.1 (40)	21.9 (23)	-
Średni wiek, lata (SD)	69.3 (7.2)	68.6 (7)	68.7 (6.6)	71.7 (8.2)	p>0.05 <sup>^</sup>
Kobiety, % (n)	67.6 (71)	66.7 (28)	72.5 (29)	60.9 (14)	p>0.05
Wykształcenie >7 lat,%(n)	81.9 (86)	83.3 (35)	85 (34)	73.9 (17)	p>0.05
Średni wynik MMSE (SD)	27.2 (1.8)	27.4 (1.5)	27.4 (1.9)	26.6 (2.1)	p>0.05 <sup>^</sup>
Średni wynik MADRS (SD)	9.8 (5.8)	7.4 (5.4)	11.3 (5.6)	11.5 (6.9)	p=0.001 <sup>^</sup>
APOE e4 nosiciele, % (n)	24.8 (26)	16.7 (7)	25 (10)	39.1 (9)	p>0.05
Homocysteina, μmol/l (SD)	14.3 (4.2)	14.0 (4.4)	13.7 (4.2)	15.3 (3.8)	p>0.05
MD-MCI, % (n)	60 (63)	42.9 (18)	67.5 (27)	78.3 (18)	p=0.009

48

<sup>^</sup> Kruskal-Wallis test; wszystkie inne wartości- Chi-Square test

## Omawiana praca II

*Prevalence of major and minor depression in elderly persons with mild cognitive impairment-MADRS factor analysis.*

**Celem pracy** było poszukiwanie związków pomiędzy MCI i depresją; ustalenie częstości występowania zaburzeń depresyjnych w grupie starszych osób z rozpoznaniem MCI, oraz szczegółowa analiza elementów skali MADRS, która miała przynieść odpowiedź na pytanie - czy objawy będące elementami skali MADRS tworzą wśród pacjentów z MCI odrębne zespoły subdepresyjne.

Skala MADRS (Montgomery i Asberg, 1979) przeznaczona jest do oceny i obserwacji dynamiki zmian objawów depresyjnych. Szereg badań wykazało, że MADRS może być odpowiednim narzędziem oceny nasilenia depresji w podeszłym wieku, ale dotychczas nie było badania oceniającego strukturę czynnikową skali MADRS wśród osób w podeszłym wieku z rozpoznaniem MCI. Skala stosowana jest szeroko w badaniach klinicznych z powodu wysokiej czułości i wiarygodności (Kørner i wsp., 1979). Składa się z 10 elementów odzwierciedlających biologiczną, poznawczą, afektywną oraz behawioralną charakterystykę depresji. Wszystkie elementy skali („*smutek obserwowany przez badającego*”, „*skargi na smutek*”, „*poczucie napięcia wewnętrznego*”, „*skrócenie snu*”, „*zmniejszenia apetytu*”, „*trudności w koncentracji uwagi*”, „*męczliwość*”, „*niemożność przeżywania uczuć*”, „*pesymistyczne myśli*”, „*myśli rezygnacyjne*”) wybrano empirycznie jako podstawowe objawy zespołu depresyjnego. Każdy element skali oceniany jest w zakresie od 0 do 6, natomiast ogólny wynik oceny mieści się w zakresie punktowym od 0 do 60.

Ocenie poddano grupę 102 kolejno wybranych ambulatoryjnych pacjentów z rozpoznaniem MCI. Rekrutacja odbyła się w ciągu kolejnych dwunastu miesięcy od maja 2001 do maja 2002 roku. Wszyscy pacjenci byli zbadani psychiatrycznie i ocenieni przy pomocy skali MADRS. Rozpoznanie epizodów małej i dużej depresji były zgodne z kryteriami diagnostycznymi zawartymi w DSM-IV. Pacjenci z dużą depresją o nasileniu ciężkim, która mogłaby być przyczyną obserwowanych zaburzeń poznawczych byli wykluczeni z badania. Maksymalny wynik w skali MADRS dopuszczający do udziału w badaniu wynosił 28, co odpowiada łagodnej i umiarkowanej depresji. Do przeprowadzenia analizy składników skali MADRS zastosowano analizę czynnikową z rotacją Varimax.

W oparciu o ocenę występowania i nasilenia objawów depresyjnych wyłoniono trzy grupy pacjentów: pacjenci z dużą depresją stanowili 19,6% badanej grupy (n=20), pacjenci z małą depresją stanowili 26,5% grupy (n=27), a pacjenci z objawami depresyjnymi ale bez rozpoznania zespołu depresyjnego stanowili 53,9% (n=55) badanej grupy. Łącznie osoby z rozpoznaniem małej i dużej depresji stanowili 46,1% (n=47) badanej grupy.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic wieku, płci i poziomu wykształcenia pomiędzy osobami z depresją i bez depresji. Średni wynik punktacji w skali MADRS w grupie z dużą depresją odpowiadał łagodnym zaburzeniom i wynosił 18,7 punktów (SD 3,9). W grupie z małą depresją wynosił 13 (SD 2,2), zaś w grupie osób bez zespołu depresyjnego 5,8 (SD 2,2). Średni wynik MADRS w połączonych grupach z małą i dużą depresją wyniósł 15,4 punktów (SD 4.2).

Najczęściej występującymi objawami wśród osób z rozpoznaniem depresji były: smutek (100%), słaba koncentracja (100%), poczucie napięcia wewnętrznego (91,5%), pesymistyczne myśli (91,5%), męczliwość (89,4%), skrócony sen (87,2%), rezygnacyjne myśli (65,9%), niemożność przeżywania uczuć (48,9%) i osłabienie apetytu (23,4%).

Analiza czynnikowa skali MADRS pozwoliła wyodrębnić trzy czynniki: pierwszy składał się ze „smutku obserwowanego przez badającego”, „skarg na smutek”, „niemożność przeżywania uczuć” i „pesymistycznych myśli”; drugi składał się z „poczucia napięcia wewnętrznego”, „skrócenia snu”, „zmniejszenia apetytu” i „myśli rezygnacyjnych”; trzeci z „trudności w koncentracji uwagi” i „męczliwości”.

Badanie wykazało, że zarówno duża jak i mała depresja często występują u starszych osób z MCI. Wyodrębniono i nazwano trzy czynniki skali MADRS: *anhedonia-pesymizm*, *zaburzenia wegetatywne-lęk*, *zaburzenia poznawcze-zahamowanie*. Trzy czynniki wyjaśniały 58% łącznej wariancji. Pierwszy czynnik nazwany *anhedonia-pesymizm* był najsilniejszy i odzwierciedla występujące u chorego smutek, pesymizm, zmartwienie i utratę zainteresowania otaczającym światem. Drugi czynnik, nazwany *lękowo-wegetatywnym* oddaje dysforyczne napięcie wewnętrzne z współlistniejącymi objawami wegetatywnymi i rozmyślaniami o śmierci. Trzeci czynnik, nazwany *zaburzenia poznawcze-zahamowanie* charakteryzuje grupę objawów natury neurastenicznej z osłabioną koncentracją i utratą napędu. Wyłaniają się z tej analizy trzy odrębne zespoły subdepresyjne: chorych z dominującymi skargami na smutek; chorych z dominującym napięciem wewnętrznym, lękiem i towarzyszącymi objawami wegetatywnymi; chorych z obniżonymi napędem i aktywnością, bez znaczącego nasilenia smutku.

Tabela 1.

Analiza czynnikowa MADRS– naładowanie czynników po ortogonalnej rotacji (Varimax)

Item	Czynnik1	Czynnik 2	Czynnik 3
Smutek obserwowany	0.85	-0.15	-0.01
Skargi na smutek	0.90	0.54	-0.01
Napięcie wewnętrzne	-0.17	0.48	-0.28
Skrócenie snu	-0.23	0.58	0.15
Zmniejszony apetyt	0.15	0.69	0.20
Trudności w koncentracji	-0.04	-0.07	0.84
Męczliwość	0.22	0.51	0.57
Deficyt uczuciowości	0.51	0.16	0.49
Pesymistyczne myśli	0.66	0.08	0.31
Myśli rezygnacyjne	0.46	0.54	0.04

Rozpowszechnienie dużej i małej depresji było w badanej grupie MCI wysokie, zbliżone do opisanego przez Lyketosa w grupie pacjentów z AD (Lyketos i wsp., 1997). Opisane przez nas czynniki skali MADRS różniły się od wcześniejszych analiz przeprowadzonych w dużej depresji (Craighead and Evans, 1996; Galinowski and Lehert, 1995). Różnice te może tłumaczyć odmienna struktura analizowanych grup. Objawy depresyjne ujawniane przez naszych pacjentów były łagodniejsze i z badanej grupy wykluczono osoby z poważną depresją, która mogłaby być przyczyną zaburzeń poznawczych. Jednak, nasza trzy-czynnikowa formuła ma również wspólne cechy z formułami ustalonymi w badaniach innych grup chorych. W badaniu grupy pacjentów z dystymią Serretti wyodrębnił po ortogonalnej rotacji podobny do nazwanego przez nas „zaburzenia poznawcze-zahamowanie” zespół składający się z „trudności w koncentracji uwagi” i „męczliwość” (Serretti i wsp., 1999). Fakt ten jest tym bardziej interesujący, że analizowano grupy o zbliżonym profilu klinicznym. Parker wyodrębnił zespół, który nazwał psychicznym lękiem z takimi samymi objawami „wewnętrznego napięcia” i „myślami rezygnacyjnymi” jak w wyodrębnionym przez nas zespole lękowo-wegetatywnym (Parker i wsp., 2003). Podobny zespół, który składał się z tych samych czynników opisano w innym badaniu przeprowadzonym w grupie osób w podeszłym wieku (Hammond, 1998).

51

Zaburzenia depresyjne powoduje poważne dolegliwości psychiczne i istotnie obniżają jakość życia osób z MCI. Należy zwracać szczególną uwagę na zaburzenia subdepresyjne, które często są niedostrzegane u osób w podeszłym wieku, a które można skutecznie leczyć. Terapia może być bardziej skuteczna jeżeli będzie dostosowana do obrazu klinicznego depresji.

### Omawiana praca III

#### *Prediction of deterioration with CT and SPECT in mild cognitive impairment*

**Celem badania** było ustalenie czy metoda liniowej oceny zaniku struktur przyśrodkowej części płata skroniowego w badaniu tomografii komputerowej (TK) może być użyteczna w prognozowaniu deterioracji poznawczej u osób z rozpoznaniem MCI, oraz analiza przydatności badania SPECT w ocenie ryzyka progresji.

Badanie TK przeprowadzono aparatem spiralnym Hi-Speed (GE), w płaszczyznach równoległych do długiej osi płata skroniowego.

Dane z badania TK przekazywano do stacji roboczej, na monitorze której dokonywano wszystkich pomiarów. Pomiarów dokonywał jeden radiolog, bez znajomości danych klinicznych pacjenta. U każdego pacjenta zmierzono największą szerokość komory III, wskaźnik Evansa (stosunek rozpiętości rogów czołowych do max wewnętrznego wymiaru poprzecznego czaszki na tym samym poziomie), oraz wskaźnik Schiersmanna (stosunek największego zewnętrznego wymiaru poprzecznego czaszki do max szerokości trzonów komór bocznych na tym samym poziomie). Dla oceny zaniku struktur przyśrodkowej części płata skroniowego (ang. medial temporal lobe – MTL) przeprowadzono dodatkowo 3 pomiary – oddzielnie dla strony prawej i lewej – tj. zmierzono kątową szerokość rogu skroniowego (rWTH), szerokość części bocznej szczeliny poprzecznej (WLPTF) i skośny wymiar przedniej części formacji hipokampa (oTAPHF). Pierwszych dwóch pomiarów dokonywano zgodnie ze szczegółowymi wytycznymi dostępnymi w literaturze. Niektórzy autorzy oceniali także u pacjentów z AD i MCI tzw. minimalną szerokość płata skroniowego, którą mierzy się na poziomie środkowej części hipokampa. Ponieważ jednak wiadomo, że proporcjonalnie największa atrofia MTL występuje w okolicy głowy hipokampa, w naszym badaniu zdecydowaliśmy się na pomiar szerokości właśnie przedniej części MTL. Warstwa na której dokonywano pomiaru oTAPHF odpowiadała z reguły tej samej warstwie, na której mierzono rWTH i WLPTF (lub 1 wcześniej). oTAPHF definiowano jako odległość pomiędzy najbardziej do przodu i bocznie wysuniętym punktem szczeliny poprzecznej a wewnętrznym zarysem rogu skroniowego, w miejscu jego przecięcia z linią syczną do brzusznej powierzchni pnia mózgu

Analiza pomiarów wykazała, że pacjenci z MD-MCI mieli większe średnie wartości rWTH i WLPTF w porównaniu do A-MCI po obu stronach (przy czym zmiany były istotne statystycznie po stronie prawej w przypadku rWTH i po lewej dla WLPTF), oraz szerszą komorę III. Szerokość komory III oraz wszystkie 3 pomiary oceniające zanik MTL różniły się istotnie pomiędzy grupą z pogorszeniem funkcji poznawczych i grupą stabilną (z wyjątkiem lewego WLPTF, gdzie nie wykazano różnicy istotnej statystycznie). W badaniu wyjściowym pacjenci, u których po trzyletniej obserwacji stwierdzono pogorszenie mieli większe wartości rWTH i WLPTF obustronnie, szerszą komorę III i mniejsze oTAPHF obustronnie, w porównaniu do pacjentów stabilnych. Wszystkie wymienione pomiary, oprócz wspomnianego WLPTF po lewej, różniły się istotnie, a różnice były silniej wyrażone po stronie prawej.

Nie stwierdziliśmy różnic we wskaźnikach Evansa i Schiersmanna zarówno dla A-MCI wobec MD-MCI, jak i dla grup stabilnej wobec

progresywnej. Nie wykazaliśmy także różnic perfuzji w badaniu SPECT w badanych grupach.

Pacjenci z MD-MCI w naszym badaniu wykazywali tendencję do większej atrofii MTL i mieli istotnie szerszą komorę III w porównaniu do A-MCI, co może odzwierciedlać zmniejszenie objętości (zanik) tkanki mózgowej związane z progresją zmian neuropatologicznych w przebiegu choroby. Pomiary liniowe przeprowadzone w wyjściowym badaniu TK w naszej grupie pacjentów z MCI wykazały większą atrofię MTL u osób, które w ciągu następnych 3 lat pogorszyły się poznawczo. Nasze wyniki są zgodne z wcześniejszymi doniesieniami, bazującymi na wolumetrii MR, które wykazywały iż atrofia tych obszarów (zwłaszcza w obrębie hipokampa i kory śródwęczowej) jest wskaźnikiem deterioracji klinicznej u pacjentów z MCI (Visser i wsp., 1999; Killiany i wsp., 2000; Dickerson i wsp., 2001; Grundman i wsp., 2002). Kilkunastu autorów opisywało przydatność pomiarów liniowych w badaniu TK w różnicowaniu AD z grupą kontrolną czy też z innymi typami otępienia, ale zaledwie kilka doniesień opublikowano nt wykorzystania takich pomiarów w ocenie zaniku MTL u pacjentów z MCI (Frisoni i wsp., 2002; Uotani i wsp., 2006). Nie znaleźliśmy jednak wcześniejszych badań wykorzystujących takie pomiary dla prognozowania deterioracji poznawczej u pacjentów z MCI. W ostatnich dekadach uwaga badaczy skupiała się raczej na wolumetrycznych badaniach MR i doniesienia nt. przydatności TK w ocenie zaniku MTL pojawiały się rzadziej. Jednakże pomiary wolumetryczne skomplikowanych przestrzennie struktur MTL napotykają na istotne ograniczenia, stąd też nie są stosowane w codziennej praktyce. Podkreśla to konieczność poszukiwania prostych, możliwych do przeprowadzenia w codziennej praktyce, pomiarów atrofii tych obszarów.

Nasze badanie wykazało, że ocena atrofii przy użyciu prostych pomiarów liniowych w TK jest przydatna w prognozowaniu deterioracji klinicznej u pacjentów z MCI. Być może zachęcające wyniki naszych badań spowodowane są tym, że wybraliśmy pomiary odzwierciedlające zmiany w przedniej części MTL, zwłaszcza w okolicy głowy hipokampa, która jest największą jego częścią, jednocześnie najsilniej dotkniętą patologią w przebiegu AD (Kaye i wsp., 1997). Jest wiadomo, że przy zaniku hipokampa zmniejszenie objętości w obrębie głowy hipokampa jest proporcjonalnie ok. 2x większe niż w obrębie jego trzonu czy ogona, stąd też na skanach poprzecznych najłatwiej jest zauważyć i wykazać atrofię mierząc właśnie przednią część formacji hipokampa i szerokość przylegających przestrzeni płynowych (tj. róg skroniowy komory bocznej i boczna część szczeliny poprzecznej) (Laakso i wsp., 2000).

Nie stwierdziliśmy istotnych różnic w badanych grupach w zakresie wskaźników Evansa i Schiersmanna, które jak wiadomo są pośrednimi markerami atrofii okolic czołowych i ciemieniowych (dotyczy głównie zaniku podkorowego). Może to wynikać z zależności topografii zaniku od progresji zmian neuropatologicznych w mózgowiu w przebiegu AD i potwierdza sugestie wcześniejszych doniesień, iż pomiary zaniku mózgowia poza strukturami MTL nie są przydatne we wczesnych fazach otępienia typu alzheimerowskiego (Braak i Braak, 1991; Arnold i wsp., 1991). Z drugiej strony w badanej przez nas populacji osób z MCI wykazaliśmy istotnie szerszą komorę III w grupie progresywnej wobec stabilnej, co z kolei wydaje się potwierdzać teorię iż MCI jest bardziej heterogenną grupą niż pierwotnie sądzono, z różnym zaawansowaniem i topografią atrofii i różnym przebiegiem klinicznym.

#### **Omawiana praca IV**

*Zmiany stężenia N-acetyloasparginianu, choliny i mioinozytolu w obrębie formacji hipokampa w grupie osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (MCI) w spektroskopii protonowej rezonansu magnetycznego (1H MRS)*

54

**Celem pracy** była próba oceny za pomocą spektroskopii protonowej rezonansu magnetycznego regionalnych zaburzeń metabolicznych w obrębie formacji hipokampa u osób z MCI w odniesieniu do równoległej grupy kontrolnej oraz wykazania przydatności klinicznej tych pomiarów w diagnostyce zaburzeń poznawczych wieku podeszłego.

W licznych badaniach obrazowych (TK, MRI) stwierdzano nieadekwatny dla wieku zanik struktur hipokampa i kory śródwęchowej u osób z MCI, z dodatnią korelacją stopnia atrofii i ryzyka konwersji do AD (Jack i wsp., 1997; Kordower i wsp., 2001; Du i wsp., 2001; Krasuski i wsp., 1998). Stopień atrofii oceniany jest metodami opisowymi, wolumetrycznymi, planimetrycznymi, bądź też pośrednio przy pomocy pomiarów liniowych określonych przestrzeni płynowych np. bruzd lub poszczególnych części układu komorowego. Szersza klinicznie aplikacja spektroskopii rezonansu magnetycznego (ang. MRS- magnetic resonance spectroscopy), obrazowo określona przez Bootomley'a mianem „okna metabolicznego” umożliwia przyżyciową ocenę regionalnych zaburzeń metabolicznych w obrębie poszczególnych struktur mózgowia. Stosunkowo niewiele badań



spektroskopowych przeprowadzono u osób z MCI (Kantarci i wsp., 2000; Kantarci i wsp., 2003).

W grupie 30 kolejnie wybranych ambulatoryjnych pacjentów z rozpoznaniem MCI oraz w grupie kontrolnej 15 osób bez zaburzeń poznawczych przeprowadzono pilotażowe badanie MR i MRS. Użyto aparatu 1,5 T Eclipse Marconi Medical Systems. Morfologiczne badanie MR mózgowia wykonano w płaszczyznach poprzecznych, równoległych do długiej osi płata skroniowego w sekwencji SE, FSE oraz FLAIR, w obrazach T1 i T2-zależnych oraz w płaszczyźnie czołowej prostopadłej do długiej osi płata skroniowego w sekwencji FLAIR (Pawłowska i wsp., 2004). Badanie 1H MRS wykonano metodą pojedynczego voxela w sekwencji PRESS, lokalizując VOI (volume of interest) w obrębie przyśrodkowej części płatów skroniowych, oddzielnie dla każdej ze stron, obejmując struktury formacji hipokampa, na którą składają się hipokamp z zakrętem zębatym, podkładką i korą śródwęchową. Umownie przyjęto podział na część przednią badanego obszaru (odnoszoną topograficznie w warstwie koronalnej do poziomu zęba obrotnika) i część tylną. Analizie poddano względne stosunki stężeń poszczególnych metabolitów takich jak N-acetyloasparginian (NAA), cholina (Cho) i mioinozytol (ml) w odniesieniu do sygnału nie tłumionej wody, przyjmując jego poziom za wewnętrzny standard badania.

55

Stwierdzono wyższe średnie wartości ml/H<sub>2</sub>O we wszystkich czterech punktach pomiarowych w odniesieniu do grupy kontrolnej. Statystycznie znamienne różnice względnego stosunku stężeń tego metabolitu pomiędzy obiema grupami znaleziono w przedniej części lewej formacji hipokampa. Również średnie wartości stosunku Ch/H<sub>2</sub>O były wyższe w grupie MCI ze statystycznie znamiennej zależnością dla pomiarów w tylnej części formacji hipokampa po stronie prawej.

Uzyskane wyniki pozostają w zgodzie z wcześniejszymi doniesieniami literaturowymi (Catani i wsp., 2001; Chantal i wsp., 2002) i wydają się potwierdzać związek nieprawidłowego metabolizmu mioinozytolu z rozwojem zaburzeń funkcji poznawczych i ich konwersją do otępienia. Dokładna rola ml w etiopatogenezie wymienionych zaburzeń pozostaje niejasna. Najczęściej podwyższony poziom tego metabolitu w strukturach układu limbicznego u osób z zaburzeniami funkcji poznawczych wiązany jest z regionalnym nasileniem procesów glikozy. Za teorią tą przemawia występowanie wyższych stężeń ml w komórkach gleju w porównaniu do poziomów stwierdzanych w neurocytach, stąd też mioinozytol określany bywa mianem wskaźnika astrocytarnego.

Badanie to wykazało, że spektroskopia protonowa rezonansu magnetycznego może być wartościową metodą diagnostyczną

dostarczającą dodatkowych informacji o zaburzeniach metabolicznych w strukturach przyśrodkowej części płatów skroniowych u osób w podeszłym wieku z rozpoznaniem MCI. Metoda ta umożliwia, przy opisanych parametrach badania, uzyskanie powtarzalnych widm spektroskopowych z formacji hipokampa.

#### **Omawiana praca V**

##### *Homocysteine, Apolipoprotein E and Methylenetetrahydrofolate Reductase In Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment*

**Celem pracy** była analiza osoczowych poziomów homocysteiny, witaminy B12 i kwasu foliowego u osób z MCI, AD i w grupie kontrolnej, oraz zbadanie korelacji pomiędzy nimi i polimorfizmem ApoE i MTHFR.

Przebadano 99 pacjentów z AD, 98 pacjentów z MCI i 100 osób zdrowych. Analiza dotyczyła następujących zmiennych: wiek, płeć, czas trwania zaburzeń, stężenie homocysteiny w osoczu, kwasu foliowego i witaminy B12 w surowicy i polimorfizmu MTHFR i ApoE. Rozpoznanie AD było zgodne z kryteriami diagnostycznymi NINCDS-ADRDA, a rozpoznanie MCI było zgodne z kryteriami Mayo Clinic Group.

56

Stwierdzono, że średnie poziomy osoczowej tHcy były istotnie wyższe u pacjentów z AD ( $18,03 \pm 10,8$ ) niż u pacjentów z MCI ( $14,15 \pm 4,09$ ;  $p < 0,0001$ ) i w grupie kontrolnej (bez korelacji z genotypem MTHFR). Nie było istotnej statystycznie różnicy w poziomach tHcy pomiędzy grupą MCI i kontrolną. Wśród osób z AD było statystycznie więcej nosicieli ApoE4 niż wśród osób z MCI i w grupie kontrolnej. W grupie MCI było więcej nosicieli ApoE4 niż w grupie kontrolnej, ale różnica była nieistotna statystycznie. Poziomy tHcy były takie same wśród nosicieli ApoE4 i nie-nosicieli we wszystkich trzech grupach, tabela 1.

Wykazano, że w AD dochodzi do podwyższenia poziomów osoczowej tHcy, czyli że homocysteina może być traktowana jako czynnik ryzyka rozwinięcia się AD. Wprawdzie opisano we wcześniejszych badaniach, że poziom homocysteiny jest u ludzi stary podwyższony, to w tym badaniu w odpowiednich wiekowo grupach wiekowych był on statystycznie istotnie wyższy w AD niż w MCI i w grupie kontrolnej. Nie wykazano związku pomiędzy występowaniem allelu E4 i stężeniem homocysteiny. Potwierdza to wyniki innych badań wskazujących na homocysteinę jako czynnik ryzyka wystąpienia AD (Duthie i wsp., 2002; Seshadri i wsp., 2002; Anello i wsp., 2004). Badanie to wykazało również istotne obniżenie w grupie AD poziomów witaminy B12.

Homocysteina oraz niedobory kwasu foliowego i witaminy B12 mogą powodować zaburzenia metylacji i potencjałów oksydacyjno-redukcyjnych przyczyniając się do odkładania białek A $\beta$  i tau, apoptozy i śmierci neuronów (Obeid i Hermann, 2006). Hyperhomocysteinemia będąc uznanym czynnikiem ryzyka chorób naczyniowych może powodować uszkodzenie naczyń mózgowych oraz istoty białej w mózgu (Hogervorst i wsp., 2002; Nilsson i wsp., 2006). Sugerowano, że terapia przeciwyhyperhomocysteinowa (witaminy B12, B6 i kw. foliowy) może mieć właściwości wzmacniające funkcjonowanie bariery krew-mózg u pacjentów z MCI (Lehmann i wsp., 2003). Wprawdzie brak dowodów opartych na badaniach klinicznych, że suplementacja z witaminami B12, B6 i kwasem foliowym może poprawiać funkcje poznawcze u osób z MCI to wydaje się, że tego typu terapie przeciwyhyperhomocysteinowe mogą mieć znaczenie profilaktyczne, jeżeli były by zastosowane odpowiednio wcześniej.

Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy

	Grupa kontrolna	AD	MCI
N	100	99	98
Wiek, lat	71,2 $\pm$ 6,0	74,2 $\pm$ 6,3	70,7 $\pm$ 7,0
Homocysteina	14,43 $\pm$ 4,48	18,3 $\pm$ 9,94	14,15 $\pm$ 4,09
Kwas foliowy	7,56 $\pm$ 5,39	8,51 $\pm$ 3,38	10,87 $\pm$ 3,93
Wit B12	413,5 $\pm$ 241,3	316,6 $\pm$ 139,5	386,3 $\pm$ 158,7
ApoE4 +	21 (21%)	56 (56,6%)	27 (27,6%)

Normy laboratoryjne dla homocysteiny 4-12  $\mu$ mol/l, dla kw. foliowego 5,3- 14,4 ng/ml, dla Wit B12 157- 1,059 pg/ml.

57

## Omawiana praca VI

### *Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease with Special Reference to Apolipoprotein E Genotype*

**Celem pracy** była analiza obrazu klinicznego otępienia typu alzheimerskiego pod kątem występowania różnych objawów psychopatologicznych oraz ustalenie zależności występowania tych zaburzeń i polimorfizmu genu apolipoproteiny E (ApoE).

Do znanych genetycznych czynników ryzyka sporadycznej AD należy polimorfizm genu apolipoproteiny E (ApoE), kodowanego na chromosomie 19. W populacji występują trzy formy polimorficzne tego genu nazywane E2, E3 i E4. Osoby, które mają, chociaż jeden allel ApoE E4 znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka zachorowania na AD (Farrer i wsp., 1997). Istnieją badania wykazujące również związek występowania określonych objawów psychopatologicznych w zależności od genotypu. Holmes wykazał związek występowania w AD allelu E2 i depresji (Holmes i wsp., 1998). Zubenko opisał czterokrotnie częstsze występowanie allelu E4 wśród psychotycznych pacjentów z AD niż wśród chorych bez zaburzeń psychotycznych (Zubenko i wsp., 1996). Podobnie Ramachandran łączył zaburzenia psychotyczne z allelem E4 (Ramachandran i wsp., 1996). Cacabelos wykazał związek lęku i zaburzeń psychotycznych z genotypem E3/E3, zaś pobudzenia i zaburzeń motorycznych z genotypem E3/E4 (Cacabelos i wsp., 1997).

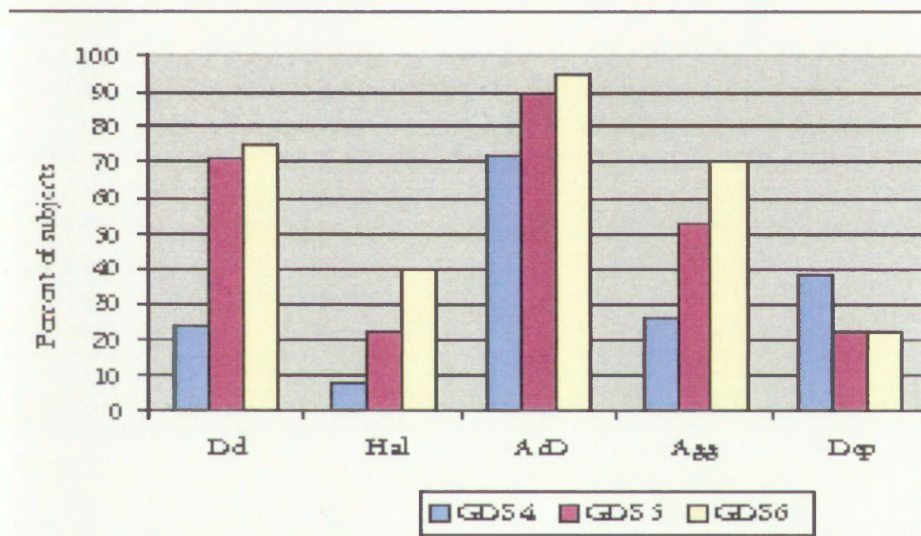
Obiektem badania było 139 kolejnych ambulatoryjnych pacjentów Oddziału Alzheimerowskiego Kliniki Neurologii CSK MSWiA. Średni wiek wynosił 75,9 lat (SD 7,1). Rozpoznanie AD było zgodne z kryteriami diagnostycznymi NINCDS-ADRDA. Objawy psychotyczne i zaburzenia zachowania: urojenia, halucynacje, zaburzenia zachowania (wędrowanie, powtarzanie bezcelowe czynności), agresja (słowna i fizyczna), lęki były oceniane na podstawie skali Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (BEHAVE-AD) (Reisberg i wsp., 1987). Rozpoznanie depresji było zgodne z kryteriami diagnostycznymi zawartymi w DSM-IV. Grupa kontrolna dla określenia zależności występowania objawów psychopatologicznych od genotypu ApoE była złożona ze 100 osób (średni wiek 74,2 – SD 6,6) bez otępienia.

W grupie 139 pacjentów z rozpoznaniem AD ustaliliśmy częstość występowania różnych objawów psychopatologicznych. Najczęściej występowały: zaburzenia aktywności (n=118; 84,9%), urojenia (n=77; 55,4%), agresywność (n=67; 48,2%), lęk (n=66; 47,5%), depresja (n=39; 28,1%), halucynacje (n=31; 22,3%).

Częstość występowania urojeń, halucynacji, agresywności i depresji była związana z niższym poziomem wykształcenia chorych. Podobną zależność znaleziono w kilku innych wcześniejszych badaniach (Forsell i wsp., 1998; Bassiony i wsp., 2000; Lobo i wsp., 1995; Jost i Grossberg, 1996). Częstość występowania zaburzeń aktywności, urojenia, halucynacje i agresywność zwiększały się z nasileniem otępienia. Depresja występowała najczęściej wśród pacjentów z otępieniem łagodnym (GDS 3 i GDS 4). Podobną zależność można znaleźć w innym, wcześniejszym polskim badaniu (Kłoszevska, 1998).

Badanie nasze wykazało istotnie statystycznie częstsze występowania allelu E4 ApoE wśród chorych z AD w porównaniu z grupą kontrolną. Wykazano również, że występowanie różnych zaburzeń psychicznych i zachowania nie różni się istotnie u pacjentów z AD z różnymi genotypami ApoE. Brak tej zależności można znaleźć w innych wcześniejszych badaniach (Lyketos i wsp., 1997; Lopez i wsp., 1997; Forsell i wsp., 1998; Schmand i wsp., 1998; Levy i wsp., 1999; Weiner i wsp., 1999; Hirono i wsp., 1999; Papassotiropoulos i wsp., 1999; Mauricio i wsp., 2000; Slooter i wsp., 1999).

Wykres 1. Częstość występowania (%) różnych objawów psychopatologicznych w zależności od nasilenia AD (GDS 3+4, GDS 5, GDS 6). Del=urojenia; Hal=halucynacje; AcD=zaburzenia aktywności; Agg=agresywność, Dep=depresja, Anx=lęk



## Podsumowanie rozprawy i wnioski

Wyniki badań przedstawionych w niniejszej rozprawie habilitacyjnej pozwalają lepiej poznać czynniki, mechanizmy oraz obraz kliniczny zaburzeń poznawczych, a także towarzyszących im zaburzeń psychicznych i zachowania występujących u osób w podeszłym wieku.

W I-iej pracy ustalono, że w ciągu trzyletniego okresu obserwacji wybranej grupy z MCI wskaźnik konwersji do otępienia wyniósł 21,9%. Ryzyko konwersji do otępienia było wyższe wśród osób z MD-MCI. Osoby z tym typem MCI, u których rozwinęło się otępienie, miały przy wstępnej ocenie znamienne wyższe średnie poziomy tHcy niż osoby, które nie przekonwertowały do otępienia. Ustaliliśmy również, że wczesne współwystępowanie depresji w MCI może być zwiastunem rozwinięcia się otępienia. Praca wykazała, że obecnie stosowane kryteria diagnostyczne MCI charakteryzują heterogenną populację osób z podwyższonym ryzykiem rozwinięcia się otępienia.

60

W pracy II wykazano, że u osób w podeszłym wieku z rozpoznaniem MCI często współwystępują zaburzenia depresyjne. Na podstawie analizy czynnikowej wyodrębniono i nazwano trzy czynniki skali MADRS: anhedonia-pesymizm, zaburzenia wegetatywne-lęk, zaburzenia poznawcze-zahamowanie. Wyłaniają się z tej analizy trzy odrębne zespoły subdepresyjne: chorych z dominującymi skargami na smutek; chorych z dominującymi napięciem wewnętrznym, lękiem i towarzyszącymi objawami wegetatywnymi; chorych z obniżonymi napędem i aktywnością, ale bez znaczącego nasilenia smutku. Wyodrębnienie tych zespołów może ułatwić rozpoznawanie subklinicznych zaburzeń depresyjnych oraz zaplanowanie skutecznej terapii.

W pracy III wykazano, że metoda pomiaru liniowego zaniku struktur MTL w badaniu TK może być użyteczna w prognozowaniu deterioracji poznawczej u osób z MCI. Pacjenci z MD-MCI wykazywali tendencję do większej atrofii struktur MTL i mieli istotnie szerszą komorę III w porównaniu do pacjentów z A-MCI, co może odzwierciedlać zmniejszenie objętości (zanik) tkanki mózgowej związane z progresją zmian neuropatologicznych w przebiegu choroby. Pomiary liniowe przeprowadzone w wyjściowym badaniu TK w naszej grupie pacjentów z MCI wykazały większą atrofię MTL u osób, które w ciągu następnych 3 lat znacząco pogorszyły się poznawczo.

W IV pracy wykazano związek nieprawidłowego metabolizmu mioinozytolu i choliny z rozwojem zaburzeń funkcji poznawczych. Średnie wartości stężenia tych metabolitów były statystycznie znamienne wyższe w grupie MCI w odniesieniu do grupy kontrolnej. Badanie to wykazało, że spektroskopia protonowa rezonansu magnetycznego może być wartościową metodą diagnostyczną dostarczającą dodatkowych informacji o zaburzeniach metabolicznych w strukturach MTL u osób w podeszłym wieku z rozpoznaniem MCI. Metoda ta umożliwia, przy opisanych parametrach badania, uzyskanie powtarzalnych widm spektroskopowych z formacji hipokampa, a dalsze badania wykażą czy może być pomocna w prognozowaniu konwersji MCI do otępienia.

W V-jej pracy stwierdzono, że średnie poziomy osoczowej tHcy były istotnie wyższe u pacjentów z AD niż w MCI i w grupie kontrolnej. Wśród osób z AD było również statystycznie więcej nosicieli ApoE4 niż grupach MCI i kontrolnej. Natomiast wśród osób z MCI było więcej nosicieli ApoE4 niż w grupie kontrolnej. Poziomy tHcy były takie same wśród nosicieli ApoE4 i nie-nosicieli we wszystkich trzech grupach. Wykazano, że hiperhomocysteinemia może być traktowana jako czynnik ryzyka rozwinięcia się AD. Wykazano również istotne obniżenie w grupie AD poziomów witaminy B12. Odpowiedź na pytanie czy suplementacja z witaminą B6, B12 i kwasem foliowym może działać protekcyjnie w konwersji z MCI do AD wymaga dalszych badań.

61

W VI-jej pracy zbadano, że częstość występowania zaburzeń aktywności, urojenia, halucynacje i agresywność zwiększały się z nasilaniem się otępienia, natomiast depresja występowała najczęściej wśród pacjentów z GDS 3 i GDS 4- co odpowiada MCI i otępieniu łagodnemu. Częstość występowania urojeń, halucynacji, agresywności i depresji była związana z niższym poziomem wykształcenia chorych. Potwierdzono związek występowanie allelu E4 ApoE ze zwiększeniem ryzyka rozwinięcia się AD. Stwierdzono, że występowanie zaburzeń psychicznych i zachowania nie różni się istotnie u pacjentów z AD z różnymi genotypami ApoE.

## Wykazano że:

- MCI jest zespołem heterogennym, z dwoma dominującymi typami - stabilnym o charakterze zaburzeń związanych z fizjologicznym procesem starzenia się i progresywnym, w którym wyniki badań dodatkowych wykazały, że jest zaburzeniem patologicznym;
- W MCI istnieje zwiększone ryzyko konwersji do otępienia niż w odpowiedniej wiekowo populacji generalnej (roczny wskaźnik konwersji wyniósł w trakcie trzyletniej obserwacji 7,3%);
- Wśród osób z rozpoznaniem MD-MCI jest wyższe ryzyko konwersji do otępienia niż wśród osób z A-MCI;
- W MD-MCI czynnikiem ryzyka konwersji jest podwyższony poziom homocysteiny w osoczu;
- Hiperhomocysteinemia i nosicielstwo ApoE4 są czynnikami ryzyka rozwoju AD;
- MCI często towarzyszą zaburzenia afektywne, głównie pod postacią określonych zespołów subdepresyjnych;
- W przebiegu MCI współwystępowanie depresji jest czynnikiem predykcyjnym konwersji do otępienia;
- Atrofia struktur MTL jest czynnikiem ryzyka szybkiej deterioracji poznawczej;
- U osób z MCI występują istotnie podwyższone wartości stężenia mioinozytolu i cholicy w porównaniu z grupą kontrolną, mogą być one również czynnikami predykcyjnym szybkiej deterioracji poznawczej;
- Częstość występowania zaburzeń zachowania i psychotycznych zwiększa się z nasilaniem się zaburzeń poznawczych;
- Niski poziom wykształcenia jest czynnikiem ryzyka występowania zaburzeń zachowania i psychotycznych w AD;
- Występowanie zaburzeń afektywnych, psychotycznych i zachowania nie różni się istotnie u pacjentów z AD z różnymi genotypami ApoE.



## Wnioski:

Wyniki tych badań mogą być pomocne w ustalaniu ryzyka szybkiego nasilania się zaburzeń poznawczych w MCI i konwersji do otępienia. Może to mieć dla pacjentów bardzo istotne znaczenie psychologiczne i terapeutyczne. Osoby z podwyższonym ryzykiem konwersji mogą wcześniej podjąć decyzje, które będą miały duży wpływ na ich przyszłe działania – społeczne i zawodowe. Dotyczy to również spraw finansowych i testamentowych. Identyfikacja czynników ryzyka deterioracji poznawczej może przybliżyć znalezienie metod skutecznego leczenia. W konsekwencji można by odwlec, albo nawet zapobiec rozwinięciu się otępienia.

Na podstawie trzyletniej obserwacji wyłania się profil pacjenta z rozpoznaniem MCI z podwyższonym ryzykiem konwersji do otępienia:

- zaburzenia pamięci i innych funkcji poznawczych (MD-MCI);
- wcześniej ujawniające się zaburzenia pamięci operacyjnej i semantycznej;
- współwystępowanie zaburzeń depresyjnych;
- podwyższony poziom homocysteiny w osoczu;
- nosicielstwo allelu E4 ApoE (czynnik ryzyka rozwinięcia się AD);
- stwierdzona atrofia w strukturach MTL i podwyższone wartości stężenia mioinozytolu i cholin.

63

Rozpoznanie MCI jest użyteczne zarówno w praktyce klinicznej jak i badawczej:

- Przy wątpliwościach diagnostycznych dotyczących rozpoznania AD pozwala na zastosowanie mniej stresującego dla pacjenta i jego rodziny rozpoznania, a lekarzowi daje czas na ustalenie bardziej prawdopodobnej diagnozy. Przy wzroście świadomości społecznej dotyczącej AD rozpoznanie jest często silną traumą dla pacjenta i jego rodziny;
- Identyfikacja osób z potencjalnie podwyższonym ryzykiem szybkiego rozwinięcia się otępienia pozwala im poczynić plany na przyszłość – odpowiednie do potencjalnej utraty zdolności sprawnego, samodzielnego funkcjonowania. Może również ułatwić pogodzenie się z zagrożeniem i zmniejszyć związany z nim stres – pacjenta i członków jego rodziny;

- Odpowiednie działania mogą zapobiec wypadkom będącym wynikiem obniżonej sprawności poznawczej;
- Wczesne rozpoznanie deficytów poznawczych daje nadzieję na wczesną interwencję terapeutyczną, szczególnie w przypadku pojawienia się nowych leków, które będą mogły odwrócić lub zapobiec rozwinięciu się otępienia.



## Podziękowania

Wszystkim Współautorom publikacji:

Wojtkowi Androsiukowi, Marysi Barcikowskiej,  
Ance Barczak, Małgosi Chodakowskiej-Żebrowskiej,  
Krzysztofowi Czyżewskiemu, Jarosławowi Ćwikle,  
Markowi Gołębiowskiemu, Jerzemu Króliekiemu,  
Joannie Miśko,  
Agnieszce Pawłowskiej-Detko, Marysi Styczyńskiej,  
Elżbiecie Łuczywek, Beacie Popłońskiej,  
Ance Pfeffer, Izabelli Przekop, Krystynie Stępień,  
Dorocie Relidze, Bogusławowi Wasiakowi  
oraz Bengtowi Winblad  
serdecznie dziękuję za współpracę i za zgodę na  
wykorzystanie wspólnych badań.

65

Pani Profesor dr hab. Marii Barcikowskiej  
serdecznie dziękuję za pomoc oraz przyjazną,  
dyskretną acz skuteczną stymulację mojej pracy  
naukowej.

Badania przedstawione w tezach habilitacyjnych  
były finansowane dzięki grantom  
6 PO5B 05820 i 2 PO5B 122 27,  
z Komitetu Badań Naukowych.



## Piśmiennictwo

Adler G, Bramesfeld A, Jajcevic A. (1999). Mild cognitive impairment in old-age depression is associated with increased EEG slow-wave power. *Neuropsychobiology* 40, 218-222.

Almkvist O, Bäckman L. (1993). Detection and staging of early clinical dementia. *Acta Neurol Scand* 88, 10-15.

American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Fourth Edition (DSM IV)* American Psychiatric Association, Washington.

Anello G, Gueant-Rodriguez RM, Bosco P, Gueant JL, Romano A, Namour B, Spada R, Caraci F, Pourie g, Daval JL, Ferri R. (2004). Homocysteine and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 15, 859-861.

Arnaiz E, Blomberg M, Fernaeus S, Wahlund L, Winblad B, Almkvist O. (2000). Psychometric discrimination of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Alzheimer's Report* 2, 97-104.

67

Arnold S, Hyman B, Flory J, Damasio A, Van Hoesen G. (1991). The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cereb Cortex* 1:103-116.

Atkinson RC, Shiffrin RM. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes, W: Spence KW (red.): *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory*, t.2, Academic Press, New York.

Baddeley A. (1998). *Pamięć poradnik użytkownika*. Prószyński i S-ka, Warszawa.

Bahro M, Silber E, Sunderland T. (1995). How the patients with Alzheimer's disease cope with their illness? A clinical experience report. *J Am Geriatr Soc* 43, 41-46.

Baro F, Derouesne C, Kanowski S, Lopez-Ibor JJ, Allain H, Bertolote J, Derix M, Di Risio S, Gabryelewicz T, Joannette Y, Katching H, Paes de Sousa M, Pasquier F, Rasmussen L, Romer C, Wimo A, Zaudig M, Costa E Silva JA, Wertheimer J, Yesavage J. (2000). Consensus paper on Mild Cognitive Impairment. *Medici*, Brussels, 31.

Bassett SS, Folstein MF. (1991). Cognitive impairment and functional disability in the absence of psychiatric diagnosis. *Psychol Med* 21, 77-84.

Bassiony MM, Steinberg MS, Warren A, Rosenblatt A, Baker AS, Lyketsos CG. (2000). Delusions and hallucinations in Alzheimer's disease: Prevalence and clinical correlates. *Int J Geriatr Psychiatry* 15, 99-107.

Beekman AT, Copeland JR, Prince MJ. (1999). Review of community prevalence of depression in later life. *Brit J Psychiat* 174, 307-311.

Berent S, Giordani B, Foster N. (1999). Neuropsychological function and cerebral glucose utilization in isolated memory impairment and Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res* 33, 7-16.

68 Bilikiewicz T, Gallus J. (1962). *Psychiatria polska na tle dziejowym*. PZWL, Warszawa, 72-73.

Bilikiewicz T. (1973). *Psychiatria Kliniczna*. PZWL, Warszawa, 398-399.

Black SE. (1999). Can SPECT predict the future for mild cognitive impairment? *Can J Neurol Sci* 26, 4-6.

Bolla KI, Lindegren KN, Boaccorsy C, Bleeker ML. (1991). Memory complaints in older adults. Fact or fiction? *Arch Neurol* 48, 61-64.

Bowen J, Teri L, McCormick W, McCurry S, Larson EB. (1997). Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet* 349, 763-765.

Bozoki A, Giordani B, Heidebrink J, Berent S, Foster N. (2001). Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Arch Neurol* 58: 411-416.

Braak H, Braak E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer related changes. *Acta Neuropathol* 82, 239-59.

Bruscoli M, Lovestone S. (2004). Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *Int Psychogeriatr* 16, 129-140.  
Busche H. (1984). Cued recall in amnesia. *J Clin Exp Neuropsychol* 6, 433-440.

Backman L. (1992). Memory training and memory improvement in Alzheimer's disease: rules and exceptions. *Acta Neurol Scand suppl.* 139, 84-89.

Cacabelos R, Rodriguez B, Carrera C, Bayer K, Lao JI, Sellers MA. (1997). Behavioral changes associated with different apolipoprotein E genotypes in dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 11 (suppl 4), 27-34.

Caine ED (1993). Should Ageing-Associated Cognitive Decline be included in the DSM IV? *J Neuropsychiatry* 5, 1-5.

Callahan M, Hendrie HC, Tierny WM (1995). Documentation and evaluation of cognitive impairment in elderly primary care patients. *Ann Intern Med* 122, 422-429.

Catani M, Cherubini A, Howard R, Tarducci R, Pelliccioli CR, Piccirilli M, Gobbi G, Seni L, Mecocci P. (2001). 1H-MR spectroscopy differentiates mild cognitive impairment from normal brain aging. *Neuroreport* 12, 2315-2317.

69

Celsis P, Agneil A, Cardebrat D. (1997). Age related cognitive decline: a clinical entity? A longitudinal study of cerebral blood flow and memory performance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62, 601-608.

Celsis P. (2000). Age-related cognitive decline, mild cognitive impairment or preclinical Alzheimer's disease? *Ann Med* 32, 6-14.

Chantal S, Labelle M, Bouchard R, Braun CM, Boulanger Y. (2002). Correlation of regional proton magnetic resonance spectroscopic metabolic changes with cognitive deficits in Mild Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 59, 955-962.

Chapman J, Estupinan J, Asherow A, Goldfarb L. (1996). A simple and efficient method for apolipoprotein E genotype determination. *Neurology* 46, 1484-1485.

Cicero. O starości ( tłum. Cierniakowa Z), w: Tullius M. Cicero, Pisma filozoficzne t.V-VII, Warszawa 1963, 19-22.

Clare L, Wilson BA. (1997). Coping with memory problems: a practical guide for people with memory impairment and their relatives and friends. Bury St Edmunds: Thames Valley Test Company.

Commissaris K, Verhey FRJ, Jolles J. (1996). A controlled study into the effect of psychoeducation for patients with cognitive disturbances. *J Neuropsychiatry Clin Neurosciences* 8, 429-435.

Craighead WE, Evans DD. (1996). Factor analysis of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. *Depression* 4, 31-33.

Crook TJ, Bartus RT, Ferris SH, Whitehouse P, Cohen GD, Gershon S. (1986). Age-Associated Memory Impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change. Report of a national Institute of Mental Health Work Group. *Develop Neuropsychol* 2, 261-276.

70

Daly E, Zaitchik D, Copeland M, Schmahmann J, Gunther J, Albert M. (2000). Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized clinical information. *Arch Neurol* 57: 675-680.

Darby D, Maruff P, Collie A, McStephen M. (2002). Mild cognitive impairment can be detected by multiple assessments in a single day. *Neurology* 59, 1042-1046.

Dartigues J, Commenges D, Letenneur D, Barberger-Gateau P, Gilleron V, Fabrigoule C, Mazaux JM, Orgogozza JM, Salamon R. (1997). Cognitive predictors of dementia in elderly community residents. *Neuroepidemiology* 16, 29-39.

Dawe B, Procter A, Philpot M (1992). Concepts of mild memory impairment in the elderly and their relationship to dementia: a review. *Int J Geriatr Psychiatry* 7, 473-479.

DeKosky ST, Ikonomic MD, Styren S, Beckett L, Wisniewski S, Bennett DA, Cochran EJ, Kordower JH, Mufson EJ. (2002). Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. *Ann Neur* 51, 145-155.



Devanand DP, Michaels-Marston KS, Liu X, Pelton GH, Padilla M, Marder K, Bell K, Stern Y, Mayeux R (2000). Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow-up. *Am J Psychiatry* 157, 1399-1405.

Devanand DP, Pelton GH, Marston K, Camacho Y, Roose SP, Stern Y, Sackeim HA. (2003). Sertraline treatment of elderly patients with depression and cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 18, 123-130.

Dickerson BC, Goncharova I, Sullivan MP, Forchetti C, Wilson RS, Bennett DA, Beckett LA, deToledo-Morrell L. (2001). MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 22, 747-754.

Du AT, Schaff N, Amend D, Laakso MP, Hsu YY, Jagust WJ, Yaffe K, Kramer JH, Reed B, Norman D, Chui HC, Weiner MW. (2001). Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71, 441-447.

Duthie SJ, Whalley LJ, Collins AR, Leaper S, Berger K, Deary IJ. (2002). Homocysteine, B vitamin status, and cognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr* 75, 908-913.

Elby EM, Hogan DB, Parhaid IM. (1995). Cognitive impairment in the nondemented elderly. *Arch Neurol* 52, 612-619.

Esquirol JED.: *Des Maladies mentales considérées sous les rapports médical hygienique et médicolegal*. J-B Baillièrre, Paris 1838.

Falkowski A. (2000). Spostrzeganie jako mechanizm tworzenia doświadczenia za pomocą zmysłów, w: Strelau J (red.), *Psychologia*, t.2, Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne, Gdańsk.

Faher EP, Larrabee GJ, Sudilovsky A, Crook TH. (1994). Memory self-report in Alzheimer's disease and Age-Associated Memory Impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 7, 58-65.

Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, Myers RH, Pericak-Vance M, Risch N, van Duijn CM. (1997). Effects of age, sex,

and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. *Jama* 278, 1349-1356.

Ferrucci L, Guralnik JM, Salive ME, Pahor M, Corti MC, Baroni A, Havlik RJ. (1996). Cognitive impairment and risk of stroke in the older population. *JAGS* 44, 237-241.

Finckh U, Alberici A, Antoniazzi M, Benussi L, Fedi F, Giannini C, Gal A, Nitsch RM, Binetti G. (2000). Variable expression of familial Alzheimer disease associated with presenilin 2 mutation M239. *Neurology* 54, 2006-2008.

Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. (1991). Mild Cognitive Impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology* 41, 1006-1009.

Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. (1993). A longitudinal study of cognitive function in elderly person with subjective memory complaints. *J Am Geriat Soc* 41, 1029-1032.

72

Folstein M, Folstein S, McHugh P. (1975). „Mini -mental state“. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psych Res* 12, 189-198.

Forsell Y, Basun H, Corder EH, Lannfelt L, Winblad B. (1998). Psychotic symptoms and apolipoprotein E genotypes in an elderly population. *Biol Psychiatry* 44, 139-140.

Forsell Y, Palmer K, Fratiglioni L. (2003). Psychiatric symptoms/syndromes in elderly persons with mild cognitive impairment. Data from a cross-sectional study. *Acta Neurol Scand* 107 (Suppl. 179), 25-28.

Frankiewicz T. (2000). Plastyczność synaptyczna – pamięć, w: Pilc A, Popik P (red.): *Pobudzające aminokwasy 2000*, XVII Zimowa Szkoła Instytutu Farmakologii PAN, Przegorzały.

Frisoni GB, Rossi R, Beltramello A (2002). The radial width of the temporal horn in the mild cognitive impairment. *J Neuroimaging* 12, 351-354.

Galinowski A, Lehert P (1995). Structural validity of MADRS during antidepressant treatment. *Int Clin Psychopharm* 10, 157-161.

Goncharova I, Dickerson BC, Stoub TR, deToledo-Morrell L. (2001). MRI of human entorhinal cortex: a reliable protocol for volumetric measurement. *Neurobiol Aging* 22, 737-745.

Graham J E. (1997). Prevalence of age-associated memory impairment and dementia in rural community. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 56, 973-976.

Grundman M, Sencakova D, Jack CR Jr, Petersen SC, Kim HT, Schultz A, Weiner MF, DeCarli C, DeKosky ST, van Dyck C, Thomas RG, Thal LJ; Alzheimer's Disease Cooperative Study. (2002). Brain MRI hippocampal volume and prediction of clinical status in a mild cognitive impairment trial. *J Mol Neurosci* 19, 23-27.

Grober E, Lipton RB, Hall C, Crystal H. (2000). Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology* 54, 827-832.

Hammond MF. (1998). Rating depression severity in the elderly physically ill patients: reliability and factor structure of the Hamilton and the Montgomery-Asberg depression rating scales. *Int J Geriatr Psychiatry* 13, 257-261.

73

Herlitz A, Smali B, Fratiglioni L, Almkvist O, Viitanen M, Backman L. (1997). Detection of mild dementia in community surveys. Is it possible to increase the accuracy of our diagnostic instruments. *Arch Neurol* 54, 319-324.

Hirono N, Mori E, Yasuda M, Imamura T, Shimomura T, Hashimoto M, Tanimukai S, Kazui H, Yamashita H. (1999). Lack of effect of apolipoprotein E E4 allele on neuropsychiatric manifestation in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 11, 66-70.

Hogervorst E, Ribeiro HM, Molyneux A, Budge M, Smith AD. (2002). Plasma homocysteine levels, cerebrovascular risk factors, and cerebral white matter changes (leukoaraiosis) in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 59, 787-793.

Holmen K, Ericsson K, Andersson L, Winblad B. (1993). ADL capacity and loneliness among elderly persons with cognitive impairment. *Scand J Prim Health Care* 11, 56-60.

Holmes C, Russ C, Kirov G, Aitchison KJ, Powell JF, Collier DA, Lovestone S. (1998). Apolipoprotein E: depressive illness, depressive symptoms, and Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 43, 159-164.

Howieson D, Dame A, Camicioli R, Sexton G, Payami H, Kaye J. (1997). Cognitive markers preceding Alzheimer's dementia in the healthy oldest old. *J Am Geriatr Soc* 45, 584-589.

Hulstear F, Blennow K, Ivanoiu A, Schoonderwaldt H, Riemenschneider M, De Deyn P, Baucher C, Cras P, Wiltfang J, Mehta PP, Iqbal K, Pottel H, Vanmechelen E, Vanderstichele H. (1999). Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid(1-42) and tau levels in CSF. *Neurology* 52, 1555-62.

Jack CR, Petersen RC, Xu Y-C, Waring S.C., O'Brien P, Tangalos EG, Smith GE, Ivnik RJ, Kokmen E. (1997). Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* 49, 786-794.

Jack CR, Petersen RC, Xu Y, O'Brien P, Smith G, Ivnik R, Boewe BF, Waring SC, Tangalos EG, Kokmen E. (1999). Prediction of Alzheimer disease with MRI- based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 52, 1397-1403.

Jelic V, Shigeta M, Julin P, Almkvist O, Winblad B, Wahlund LO. (1996). Quantitative electroencephalography power and coherence in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dementia* 7, 314-323.

Johansson K, Bronge L, Lundberg C, Persson A, Seideman M, Viitanen M. (1996). Can a physician recognize an older driver with increased crash risk potential? *J Amer Geriatr Soc* 44, 1198-1204.

Jonsson L, Lindgren P, Wimo A, Jonsson B, Winblad B. (1999). Costs of mini mental state examination-related cognitive impairment. *Pharmacoeconomics* 16, 409-416.

Jorm AF, Korten AE, Henderson AS. (1987). The prevalence of dementia: A quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 76, 465-479.

Jost BC, Grossberg GT. (1996). The evolution of psychiatric symptoms in

Alzheimer's disease: A natural history study. *J Am Geriatr Soc* 44, 1078-1081.

Julin P. (1997). MRI and SPECT neuroimaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Doctoral dissertation. Karolinska Institute, Stockholm, Sweden.

Kantarci K, Jack CR, Xu YC, Campean NG, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Kokmen E, Tangalos EG, Petersen RC. (2000). Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a 1H MRS study. *Neurology* 55, 210-217.

Kantarci K, Reynolds G, Petersen RC, Boeve BF, Knopman DS, Edland SD, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Jack Cr Jr. (2003). Proton MR spectroscopy in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: comparison of 1,5 and 3 T. *Am J Neuroradiol* 24, 843-849.

Kawas C, Gray S, Brookmeyer R, Fozard J, Zonderman A. (2000). *Neurolog* 54, 2072-2077.

Kaye JA, Swihart T, Howieson D, Dame A, Moore M, Karnos T, Camicioli R, Bali M, Oken B, Sexton G. (1997). Volume loss of the hippocampus and temporal lobe in healthy elderly persons destined to develop dementia. *Neurology* 48, 1297-1304.

75

Kertesz A, Mohs RC. (1999). Cognition, w: Gauthier S (red.): Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease, M Dunitz Ltd, London.

Killiany RJ, Gomez-Isla T, Moss M, Kikinis R, Sandov T, Jolesz F, Tanzi R, Jones K, Hyman BT, Albert MS. (2000). Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 47, 430-439.

Kluger A, Gianutsos JG, Golomb J, Ferris SH, Reisberg B. (1997). Motor/psychomotor dysfunction in normal aging, mild cognitive decline, and early Alzheimer's disease: diagnostic and differential diagnostic features. *Int Psychogeriatr* 9, 307-316.

Kluger A, Ferris SH, Golomb J, Mittelman MS, Reisberg B. (1999).

Neuropsychological prediction of decline to dementia in nondemented elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 12, 168-179.

Kłoszewska I. (1998). Incidence and relationship between behavioural and psychological symptoms in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 13, 785-792.

Koss E, Patterson MB, Qwnby R, Stuckey JC, Whitehouse PJ (1993). Memory evaluation in Alzheimer's disease. Caregiver's appraisal and objective testing. *Arch Neurol* 50, 92-97.

Kordower JH, Chu Y, Stebbins GT, DeKosky ST, Cochran EJ, Bennett D, Mufson EJ. (2001). Loss and atrophy of layer II entorhinal cortex neurons in elderly people with mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 49, 202-213.

Kørner A, Nielsen BM, Eschen F, Møller-Madsen S, Stender A, Christensen EM, Aggernæs H, Kastrup M, Larsen JK. (1979). Quantifying depressive symptomatology: Inter-rater reliability and inter-item correlations. *J Affect Disord* 20, 143-149.

76

Kral VA (1958). Neuropsychiatric observation in an old people's home. Studies in memory dysfunction in senescence. *J Gerontol* 13, 169-176.

Krasuski JS, Alexander GE, Horwitz B, Daly EM, Murphy DGM, Rapoport SI, Schapiro MB. (1998). Volumes of medial temporal lobe structures in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment (and in healthy controls). *Biol Psychiatry* 43, 60-68.

Laakso M, Frisoni GB, Kononen M, Mikkonen M, Beltramello A, Geroldi C, Bianchetti A, Trabucchi M, Soininen H, Aronen H. (2000). Hippocampus and entorhinal cortex in frontotemporal dementia. A qualitative MRI study. *Biol Psychiatry* 47, 1056-1063.

Larrabee GJ, Crook TJ (1994). Estimated prevalence of Age-Associated Memory Impairment derived from standardized test of memory function. *Int Psychogeriatr* 6, 95-104.

Lehmann M, Regland B, Blennow K, Gottfries CG. (2003). Vit B12-B6-

folate treatment improves blood-brain barrier function in patients with hyperhomocysteinaemia and mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 16, 145-150.

Levy R (1994). Ageing-Associated cognitive decline. *Int Psychogeriatr* 6, 352-358.

Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, Sultzer DL, Small GW. (1999). Apolipoprotein E genotype and noncognitive symptoms in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 45: 422-425.

Li YS, Meyer JS, Thorby J. (2001). Longitudinal follow-up of depressive symptoms among normal versus cognitively impaired elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 16: 718-727.

Liu Y, Lacroix AZ, White LR, Kittner SJ, Wolf P (1990). Cognitive impairment and mortality: a study of possible confounders. *Am J Epidemiol* 132, 136-143.

Lobo A, Saz P, Marcos G, Dia JL, De-la-Camara C. (1995). The prevalence of dementia and depression in the elderly community in a Southern European population: The Zaragoza study. *Arch Gen Psychiatry* 52: 497-506.

77

Lopez OL, Kamboh MI, Backer JT, Kaufer DI, DeKosky ST. (1997). The apolipoprotein E epsilon 4 allele is not associated with psychiatric symptoms or extrapyramidal signs in probable Alzheimer's disease. *Neurology* 49, 794-797.

Lopez OL, Jagust WJ, Dulberg C, Becker JT, DeKosky ST, Fitzpatrick A, Breitner J, Lyketos C, Jones B, Kawas C, Carlson M, Kuller LH. (2003). Risk factors for mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study: part 2. *Arch Neurol* 60, 1394-1399.

Lord SR, Clark RD. (1996). Simple physiological and clinical tests for the accuracy prediction of falling in older people. *Gerontology* 42, 199-203.

Lyketos CG, Steele C, Baker L, Galik E, Kopunek S, Steinberg M, Warren A. (1997). Major and minor depression in Alzheimer's disease: prevalence and impact. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 9: 556-561.

Lyketos CG, Baker L, Warren A, Steele C, Brandt J, Steinberg M,

Kopunek S, Baker A. (1997). Depression, delusions and hallucinations in Alzheimer's disease: No relationship to apolipoprotein E genotype. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 9: 64-67.

Lyketos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. (2002). Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *Jama* 288: 1475-1483.

Lyness JM, King DA, Cox C, Yoediono Z, Caine ED. (1999). The importance of subsyndromal depression in older primary care patients: prevalence and associated functional disability. *J Am Geriatr Soc* 47, 647-652.

McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG. (1996). Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology* 47, 425-432.

Maruszewski T. (2000). Pamięć jako podstawowy mechanizm przechowywania doświadczenia, w: Strelau J: *Psychologia*, t.2, Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne, Gdańsk.

Mauricio M, O'Hara R, Yesavage JA, Friedman L, Kraemer HC, Van De Water M, Murphy Jr GM. (2000). A longitudinal study of apolipoprotein-E genotype and depressive symptoms in community-dwelling older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 8: 196-200.

McKelvey R, Bergman H, Stern J. (1999). Lack of prognostic significance of SPECT abnormalities in elderly subjects with a mild memory loss. *Can J Neurol Sci* 26, 23-28.

Minois G. (1995). *Historia starości. Od antyku do renesansu*. La Nouvelle Marianne, Warszawa.

Montgomery SA, Asberg M. (1979). A new depression Scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 134: 382-389.

Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, Berg L. (2001). Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol* 58: 397-405.

Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. (2006). Plasma homocysteine and



vascular disease in psychogeriatric patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 21, 148-154.

Obeid R, Hermann W. (2006). Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia. *FEBS Lett* 580, 2994-3005.

Papassotiropoulos A, Bagli M, Jessen F, Rao ML, Schwab SG, Heun R. (1999). Early-onset and late-onset depression and independent of the genetic polymorphism of apolipoprotein E. *Dement Geriatr Cogn Disord* 10: 258-261.

Parker RD, Flint EP, Bosworth HB, Pieper CF, Steffens DC. (2003). A three-factor analytic model of the MADRS in geriatric depression. *Int J Geriatr Psychiatr* 18: 73-77.

Pasinetti GM. (1998). Cyclooxygenase and inflammation in Alzheimer's disease: experimental approaches and clinical interventions. *J Neurosci Res* 54, 1-6.

Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ. (1995). Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory impaired individuals. *Jama* 273, 1274-1278.

79

Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG (1997). Ageing, memory, and Mild Cognitive Impairment. *Int Psychogeriatr* 9, 65-70.

Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 56, 303-308.

Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 58, 1985-1992.

Pużyński S. (2002). Choroby afektywne nawracające. W: *Psychiatria* (red. Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J). Urban I Partner, Wrocław.

Raimsch S, MacRae P, Lachenbruch PA, Tobis JS. (1992). Attempts to

prevent falls and injury: a prospective community study. *Gerontologist* 32, 450-456.

Ramachandran G, Marder K, Tang M, Schofield PW, Chun MR, Devanand DP, Stern Y, Mayeux R. (1996). A preliminary study of apolipoprotein E genotype and psychiatric manifestations of Alzheimer's disease. *Neurology* 47, 256-259.

Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N, Pantieri G, Mariani E. (2006). Conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of mild cognitive impairment subtypes and vascular risk factors. *Dement Geriatr Cogn Disord* 21, 51-58.

Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. (1982). The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 139, 1136-1139.

80

Reisberg B, Ferris SH, Shulman E, Steinberg G, Buttinger C, Sinaiko E, Borenstein J, de Leon MJ, Cohen J (1986). Longitudinal course on normal ageing and progressive dementia of Alzheimer's type: a prospective study of 106 subjects over a 3.6 year mean interval. *Prog Neuro-Psychopharmacol Psychiatry* 10, 571-578.

Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH. (1987). Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: Phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry* 48, 9-15.

Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Sinaiko E, Franssen E, Kluger A, Mir P, Borenstein J, George AE, Shulman E, Steinberg G, Cohne J. (1988). Stage-specific behavioral cognitive, and in vivo changes in community residing subjects with Age-Associated memory impairment and Primary Degenerative Dementia of the Alzheimer type. *Drug Develop Res* 15, 101-114.

Reischies FM, Hellweg R. (2000). Prediction of deterioration in mild cognitive disorder in old age – neuropsychological and neurochemical parameters of dementia diseases. *Compr Psychiatry* 41, 66-75.

Reischies FM, Neu P. (2000). Comorbidity of mild cognitive disorder and

depression- a neuropsychological analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 250, 186-193.

Rey A. (1964). *L'examen clinique en psychologie (Clinical Examination in Psychology)*. Paris: Presses Universitaires de France.

Ritchie K, Leibovici D, Ledésert B, Touchon J. (1999). Sub-clinical cognitive impairment: epidemiology and clinical characteristics. *Comp Psychiatry* 40, 1-6.

Ritchie K, Artero S, Touchon J. (2001). Classification criteria for mild cognitive impairment. A population-based validation study. *Neurology* 56, 37-42.

Rogaeva EA, Fafel KC, Song YQ, Medeiros H, Sato C, Liang Y, Richard E, Rogaev EI, Frommelt P, Sadovnic AD, Meschino W, Rockwood K, Boss MA, Mayeux R, St George-Hyslop P. (2001). Screening for PS1 mutation in a referral-based series of AD cases: 21 novel mutations. *Neurology* 57, 621-625.

Sano M, Renesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer M, Grundman P, Woodbury P, Growdon J, Cotman CW, Pfeiffer E, Schneider LS, Thai LJ. (1997). A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 336, 1216-1222.

81

Saunders AM, Strittmater WJ, Schmechel D. (1993). Association of apolipoprotein E allele E4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 43, 1467-1472.

Scogin F, Storandt M, Lott L. (1985). Memory-skills training, memory complaints, and depression in older adults. *J Gerontol* 40, 562-568.

Serretti A, Jori MC, Casadei G, Ravizza L, Smeraldi E, Akiskal H. (1999). Delineating psychopathologic clusters within dysthymia: a study of 512 out-patients without major depression. *J Affect Disord* 56, 17-25.

Seshadri S, Beisert A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Augustino RB, Wilson PW, Wolf PA. (2002). Plasma Homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 346, 476-483.

Shakespeare W. *Jak wam się podoba*. II, 7, tłum. Słomczyński M, Kraków

1983, 66.

Shakespeare W. Wiernie spisane dzieje żywota i śmierci króla Leara i jego trzech córek. IV, 7, tłum. Słomczyński M, Kraków 1979, 173.

Sheikh JI, Hill RD, Yesavage JA. (1986). Long-term efficacy of cognitive training for age-associated memory impairment; a six-month follow-up study. *Developmental Neuropsychol* 2, 413-424.

Schmand B, Hooijer C, Jonker C, Lindenboom J, Havekes LM. (1998). Apolipoprotein E phenotype is not related to late-life depression in a population-based sample. *Soc Psychiatry Psychiatry Epidemiol* 33, 21-26.

Slooter AJ, Houwing-Duistermaat JJ, van Harskamp F, Cruts M, van Broeckhoven C, Brateler M, Hofman A, Stijnen T, van Duijn CM. (1999). Apolipoprotein E genotype and progression of Alzheimer's disease: the Rotterdam Study. *J Neurol* 246, 304-308.

Smith GE, Petersen RC, Parisi JE, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos G, Waring S. (1996). Definition, course, and outcome of Mild Cognitive Impairment. *Ageing, Neuropsychol & Cognition* 3, 141-147.

82

Snowdon J, Lane F. (1994). A longitudinal study of Age-Associated Memory Impairment. *Int J Geriat Psychiatry* 9, 779-788.

Sunderland T, Wolozin B, Galasko D, Levy J, Dukoff R, Bahro M, Lasser R, Motter R, Lehtimaki T, Senbert P. (1999). Longitudinal stability of CSF tau levels in Alzheimer patients. *Biol Psychiatry* 46, 750-755.

Squire LR. (1986). Mechanisms of memory. *Science* 232, 1612-1619.

Squire LR. (1993). The organization of declarative and non-declarative memory, w: Ono T, Squire LR, Raichle MF, Perrett DJ, Fukuda J (red.): *Brain mechanisms of perception and memory: From neuron to behavior*, Oxford University Press, New York.

Tannock C, Katona C. (1995). Minor depression in the aged: concepts, prevalence and optimal management. *Drug Therapy* 6, 278-292.

Teri L. (1999). Training families to provide care: Effects on people with

dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 14, 110-119.

Thal LJ. (2003). Therapeutics and Mild Cognitive Impairment: current status and future directions. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 17 (Suppl.2), 69-71.

Tierney M, Szalai J, Snow W, Fisher R, Nores A, Nadon G, Dunn E, George-Hyslop PHS. (1996). Prediction of probable Alzheimer's disease in memory impaired patients. A prospective longitudinal study. *Neurology* 46, 661-665.

Tulving E. (1972). *Episodic and semantic memory*, w: Tulving E, Donaldson W (red.): *Organization of memory*, Academic Press, New York 1972.

United Nations. (1995). *World population prospects- the 1994 revision*, New York.

Uotani C, Sugimori K, Kobayashi K (2006). Association of minimal thickness of the medial temporal lobe with hippocampal volume, maximal and minimal hippocampal length: volumetric approach with horizontal magnetic resonance imaging scans for evaluation of a diagnostic marker for neuroimaging of Alzheimer's disease. *Psychiatry Clin Neurosci* 60, 319-326.

83

Weiner MF, Vega G, Risser RC, Honig LS, Cullum CM, Crumpacker D, Rosenberg RN. (1999). ApolipoproteinE $\epsilon$ 4, other risk factors, and course of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 45, 633-638.

Wechsler D. (1987). *Wechsler Memory Scale-Revised*. Psychological Corporation/Harcourt Brace Javanovich, San Antonio.

Wimo A, Winblad B. (2003). Pharmacoeconomics of mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand Suppl.* 179, 94-99.

Winblad B, Ljunggren G, Karlsson G, Wimo A. (1996). What are the costs for the society and for individuals regarding diagnostic procedures and care of patients with dementia. *Acta Neurol Scand suppl.* 168, 101-104.

Winblad B, Palmer K, Kipivelto M, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Backman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, de Leon

M, DeCarli C, Wrkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, Van Duijn C, Vesser P, Petersen RC. (2004). Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 256, 240-246.

Wolf H, Grunwald M, Ecke GM, Zedlick D, Bettin S, Dannenberg C, Dietrich J, Eschrich K, Arendt T, Gertz HJ. (1998). The prognosis of mild cognitive impairment in the elderly. *J Neural Trans* 54, 31-50.

Wolska A. (2000). *Mózgowa organizacja czynności psychicznych*. Oficyna Wydawnicza „Impuls”, Kraków.

World Health Organization. (1993). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders*. WHO, Geneva.

Valdois S., Joannette Y., Poissant A., Ska B., Dehaut F. (1990). Heterogeneity of the cognitive profile of normal elderly. *J Clin Exp Neuropsychol* 12, 587-596.

84

Viesser PJ, Scheltens P, Verby FRJ, Schmand B, Launer LJ, Jolles J, Jonker C. (1999). Medial temporal lobe atrophy and memory dysfunction as predictors for dementia in subjects with mild cognitive impairment. *J Neurol* 246, 477-485.

Yesavage JA. (1995). *Cognitive training in the normal elderly*, w: Berenger M, Finkel SI (red.): *Treating Alzheimer's disease and other dementias; clinical application of recent research advanced*. New York, Springer Publ. Company, 392- 398.

Zarit SH, Knight BG. (1996). *A guide to psychotherapy and aging*. Washington DC, American Psychological Association.

Zaudig M, Mittelhammer J, Hiller W, Pauls A. (1991). SIDAM-A structured interview for the diagnosis of dementia of Alzheimer' type, multiinfarct dementia, and dementias of other ethiology according to ICD-10 and DSM III-R. *Psychological Medicine* 21, 225-236.

Zubenko GS, Henderson R, Stiffler JS, Stabler S, Rosen J, Kaplan BB. (1996). Association of the APOE ε4 allele with clinical subtypes of late life

depression. Biol Psychiatry 40, 1008-1016.

Zubenko GS, Mulsant BH, Sweet RA, Paternak RE, Xin Ming Tu. (1997). Mortality of elderly patients with psychiatric disorders. Am J Psychiatry 154, 1360 - 1368.

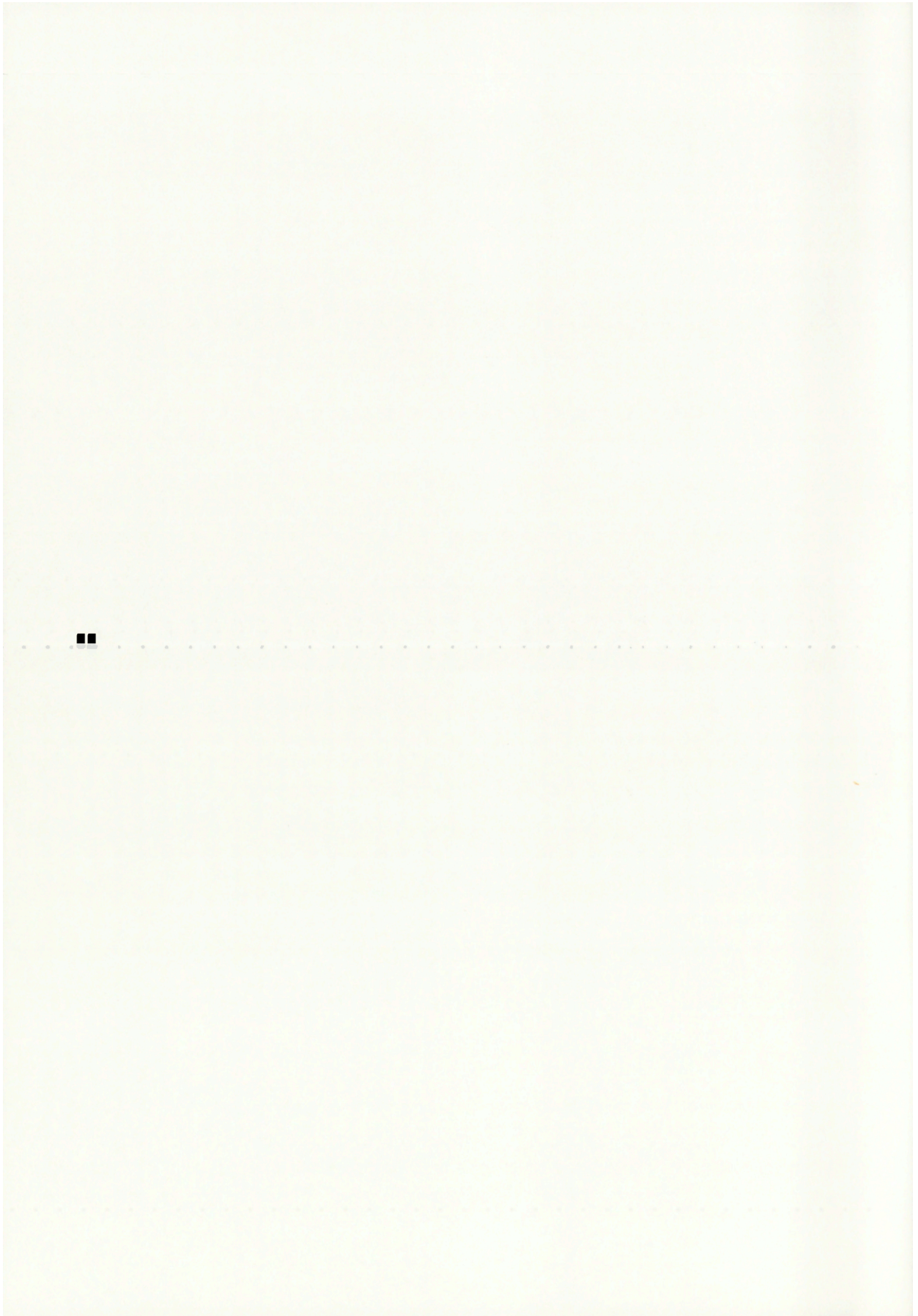
Żekanowski C, Styczyńska M, Peptońska B, Gabryelewicz T, Religa D, Ilkowski J, Kijanowska-Haładyna B, Kotapka-Minc S, Mikkelsen S, Pfeffer A, Barczak A, Łuczywek E, Wasiak B, Chodakowska-Żebrowska M, Gustaw K, Łączkowski J, Sobów T, Kuźnicki J, Barcikowska M. (2003). Mutations in presenilin 1, presenilin 2 and amyloid precursor protein genes in patients with early-onset Alzheimer disease in Poland. Exp Neurol 184, 991-996.







# **Publikacja 1**



## The rate of conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of depression

T. Gabryelewicz<sup>1\*</sup>, M. Styczynska<sup>1</sup>, E. Luczywek<sup>1</sup>, A. Barczak<sup>1</sup>, A. Pfeffer<sup>1</sup>, W. Androsiuk<sup>2</sup>, M. Chodakowska-Zebrowska<sup>1</sup>, B. Wasiak<sup>1</sup>, B. Peplonska<sup>1</sup> and M. Barcikowska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurodegenerative Disorders, Medical Research Centre Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland

<sup>2</sup>Department of Psychiatry, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

### SUMMARY

**Background** Mild cognitive impairment (MCI) is a condition referring to the persons with cognitive deficits measurable in some form or another, but not meeting criteria for dementia, and who have an increased risk of becoming demented.

**Objective** To establish the rate of progression to dementia in MCI, to investigate the risk of conversion for amnesic vs multiple-domains subtypes, and to identify the predictors of progression.

**Methods** MCI ( $n = 105$ ) individuals enrolled in a longitudinal study received annual clinical and psychometric examinations for up to a mean of 3 years. The diagnosis of MCI according to Mayo Clinic Petersen's Criteria was conducted by a panel of specialists.

**Results** After 3 years of follow-up, 23 of 105 subjects with MCI were diagnosed with dementia, 40 showed cognitive decline not dementia, 34 were stable and showed no cognitive decline or improvement, while eight showed cognitive improvement.

**Conclusions** We conclude that conversion rate from MCI to DSM-III-R dementia was 21.9% over a period of 3 years. The occurrence of depressive symptoms may constitute a predictor for those who are more likely to progress to dementia. The risk of conversion to dementia was higher among the subjects with an evidence of impairment extending beyond memory than with those who suffered only from memory deficits, and the subjects who converted to dementia in this subtype had significantly higher baseline plasma total homocysteine levels than non-converters. Copyright © 2006 John Wiley & Sons, Ltd.

**KEY WORDS** — mild cognitive impairment; dementia; depression

### INTRODUCTION

The significance of cognitive decline in the elderly has been widely discussed in the literature. Various approaches have been proposed to describe this decline and its relationship with the development of dementia (Dawe *et al.*, 1992). Unfortunately, the difficulty in disentangling 'normal', purely age-associated cognitive changes from changes

related to early degenerative or vascular diseases has resulted in a lack of agreement on terminology and specific diagnostic criteria. This may explain many conflicting results in the studies devoted to cognitively impaired non-demented subjects. Although there are a number of different definitions of mild cognitive deficits, the general concept is of a subjective memory impairment, and/or another domain in the context of cognitive impairment relative to age-matched controls and yet showing no loss of function and no dementia. The first precise definition of MCI was proposed in 1997 by the Mayo Clinic (Petersen *et al.*, 1997). In 2004 an international panel of experts recommended the newly revised and standardized Petersen's criteria

\*Correspondence to: Dr T. Gabryelewicz, Department of Neurodegenerative Disorders, Medical Research Centre, Polish Academy of Sciences, 5 Pawlowskiego St., 02-106 Warsaw, Poland.  
E-mail: gabryelewicz@cmdik.pan.pl

for the diagnosis and classification of MCI and subtypes in research and clinical settings (Winblad *et al.*, 2004).

Individuals with a MCI are at an increased risk of developing dementia ranging from 1–25% per year. In a systematic review of conversion studies published between 1991–2001 the mean annual conversion rate was 10.24% although with substantial differences between studies (Bruscoli and Lovestone, 2004). There is considerable heterogeneity in the rates of conversion in these studies, with annual conversion rates ranging from 2–31%. The overall 10.24% conversion rate is five times the expected incidence of dementia in people at this age. The field of MCI research is currently focusing on identifying the risk factors of disease progression for the purpose of early therapeutic intervention, which may in turn delay or even prevent the onset of dementia.

The aim of this study was to establish the rate of progression to dementia in MCI, to investigate the risk of conversion for amnesic vs multiple-domains subtypes, and to identify the predictors of progression.

#### MATERIAL AND METHODS

Our sample included 105 MCI individuals who were enrolled between May 2001–May 2002 in a longitudinal study at the Department of Neurodegenerative Disorders of the Polish Academy of Sciences (DND/PAN) in Warsaw. The subjects were selected consecutively from attenders who had come to the DND/PAN for an evaluation of cognitive difficulties. They were either referred by their family doctors, family members, or by themselves. All subjects lived independently in the community at the time of their baseline evaluation. Informed consent was obtained from each participant or their relatives. The local Ethics Committee for Medical Research approved the study.

All patients were seen by psychiatrist and neurologist who obtained a medical history from the subject as well as corroborating sources, performed the Mini-Mental State Examination (MMSE; Folstein *et al.*, 1999), the Clock Drawing Test (Sunderland *et al.*, 1989), the Montgomery-Asberg Depression Rating – MADRS (Montgomery and Asberg, 1979), and a psychiatric and neurological examination. Persons with severe major depressive episode, defined according to DSM-IV criteria, which may have contributed to the observed cognitive difficulties were excluded. The maximum MADRS score was 28, equivalent to mild and moderate depression. Individuals with other medical, psychiatric, or neurological

diagnosis that might interfere with performance on the psychometric measures were excluded from the study.

Laboratory studies were performed, including the chemistry group, complete blood cell count, the sedimentation rate, vitamin B12 and folic acid levels, concentration of plasma total homocysteine (tHcy), and sensitive thyroid-stimulating hormone level. *APOE* genotyping was performed blind to clinical diagnosis, using a slightly modified method of restriction genotyping described by Chapman *et al.* (1996). All patients received a head imaging study (computed tomography or magnetic resonance imaging).

Sessions of neuropsychological testing were completed on all patients. The participants completed a special set of tests. Obtained results were compared with estimated evaluation of premorbid level of cognitive functioning. Working memory was measured by a Backward Digit Span from the Wechsler Adult Intelligence Scale – WAIS (Wechsler, 1987). Semantic memory was assessed by the Similarities subtest of WAIS. Episodic memory was assessed by the auditory learning of ten words with delayed recall and recognition (Luria, 1973), and the Complex Rey Figure Reproduction after distraction (Osterrieth, 1944). Language abilities were measured by verbal fluency and naming of 20 pictures from the Boston Naming Test (Kaplan *et al.*, 1983). Visuo-construction and praxis were measured by the Complex Rey Figure Copy. Executive functions were assessed in every conducted test as the ability to plan, efficiency and control. The final attentional test was the Trail-Making Test Part A & Part B (Reitan, 1958). The outcome for each patient at 3 years was determined according to neuropsychologist evaluation based on the comparison between the scores of conducted tests, as well as observations and interviews with subject and subject's caregiver.

The diagnosis of MCI was made by a panel of specialists if the subject met the following criteria – similar to those initially proposed by Petersen *et al.* (1997): the presence of memory complaints, normal activities of daily living, objective memory impairment or an impairment in another area of cognitive function, normal global cognitive function, not demented. Stages of the severity of cognitive disturbances was determined by the Clinical Dementia Rating (CDR) conducted according to the published rules (Morris, 1993). The MCI participants were rated at entry as CDR 0.5.

MCI was further classified into two subtypes: amnesic MCI (A-MCI), if there was prominent memory impairment with relative preservation of function in other cognitive domains; multiple-domains

MCI (MD-MCI) if there was impairment in memory, and in one or more non-memory cognitive domains. Diagnosis was made for dementia according to *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd edn, revised (American Psychiatric Association, 1987).

Participants were reassessed every 12 months. Their performance was reviewed by a panel of specialists and the diagnosis was adjusted accordingly, if necessary.

Statistical analysis was performed with the use of SAS 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). The differences between two groups were analyzed using Wilcoxon rank sum test (Mann-Whitney) for the quantitative variables, and Chi-Square test for the categorical variables. The differences between three groups were analyzed using Kruskal-Wallis test or Chi-Square test. In all analyses  $p$ -values  $\leq 0.05$  were considered to be statistically significant.

## RESULTS

Subjects with the assessment performed at least two times were included in the analysis reported here. During the 3-year follow-up, two subjects died, seven refused to continue to participate, two of whom refused prior to the first follow-up assessment and were not included in these analyses. At baseline, the consecutively recruited participants were divided into two groups based on their cognitive status. Forty-two subjects were classified as A-MCI and 63 as MD-MCI.

The multiple-domain group was statistically significantly older than the amnesic group, had a higher percentage of *APOE* e4 carriers, higher mean plasma tHcy levels, and a higher mean MADRS score. The characteristics of the sample at baseline are presented in Table 1.

After 3 years of follow-up 42 subjects remained the same or improved (eight), and 63 had progressive

cognitive disturbances, including 23 who converted to dementia. Nineteen of the 23 converted dementia cases had possible AD (A-MCI 5, MD-MCI 14), two were classified as VD (MD-MCI), one as mixed dementia – AD and VD (MD-MCI), and one as FTD (MD-MCI). An overall rate of conversion to dementia was 21.9% at 3 years (annual rate 7.3% – calculated by dividing the observed conversion rate by the follow-up time). The mean time for follow-up was 3.05 years, SD 0.675 (median, 3.2 years).

All patients ( $n = 105$ ) were categorized into three groups based on their 3-year period of cognitive change: the stable group, the progressed group (no dementia) and the converted to dementia group, see Table 2.

The mean MADRS score was statistically significantly higher in the progressed and demented vs the stable group. Relationship between baseline MADRS score and two factors – MCI subtypes, and cognitive change outcome was assessed using analysis of covariance (ANCOVA) with age as covariate. Type III sum of squares was taken into consideration. Homogeneity of regression slopes assumption was tested to confirm appropriateness of an ANCOVA analysis. Analysis revealed significant relationship between higher baseline MADRS score, progression to dementia ( $F = 4.83$ ,  $p = 0.010$ ) and MD-MCI subtype ( $F = 6.26$ ,  $p = 0.014$ ).

Patients with MD-MCI were statistically significantly more likely to convert to dementia than those with A-MCI. We also found that the subjects with MD-MCI who converted to dementia had statistically higher baseline mean plasma tHcy levels than non-converters (16.53  $\mu\text{mol/l}$  vs 14.36  $\mu\text{mol/l}$ ;  $U = 713$ ,  $p = 0.037$ ).

## DISCUSSION

During a 3-year follow-up 23 incidence cases of dementia developed while 44.8% of patients remained

Table 1. Baseline characteristics of the study sample by MCI subtypes

	Total	A-MCI	MD-MCI	Statistics ( $p$ -value)
No. of patients	105	42	63	—
Mean age, years (SD)	69.3 (7.2)	66.2 (7.85)	71.4 (5.9)	$p = 0.001^*$
Female, % ( $n$ )	67.6 (71)	69 (29)	66.7 (42)	$p = 0.05$
Education $\geq 7$ years, % ( $n$ )	81.9 (86)	90.5 (38)	76.2 (48)	$p = 0.05$
Mean MMSE score (SD)	27.2 (1.8)	27.5 (1.85)	27.1 (1.7)	$p = 0.05^*$
Mean MADRS score (SD)	9.8 (5.8)	8.0 (5.3)	10.9 (5.9)	$p = 0.011^*$
<i>APOE</i> e4 carriers, % ( $n$ )	24.8 (26)	14.3 (6)	31.75 (20)	$p = 0.042$
Homocysteine, $\mu\text{mol/l}$ (SD)	14.3 (4.2)	12.8 (3.7)	15.2 (4.3)	$p = 0.001$

\*Wilcoxon Test; all other values – Chi-Square test.

Table 2. Baseline characteristics of the study sample by outcome

Characteristics	Total	Stable	Progressed (no dementia)	Demented	Statistics ( <i>p</i> -value)
No. of patients, % ( <i>n</i> )	105	40 (42)	38.1 (40)	21.9 (23)	—
Mean age, years (SD)	69.3 (7.2)	68.6 (7)	68.7 (6.6)	71.7 (8.2)	<i>p</i> • 0.05*
Female, % ( <i>n</i> )	67.6 (71)	66.7 (28)	72.5 (29)	60.9 (14)	<i>p</i> • 0.05
Education • 7 years, % ( <i>n</i> )	81.9 (86)	83.3 (35)	85 (34)	73.9 (17)	<i>p</i> • 0.05
Mean MMSE score (SD)	27.2 (1.8)	27.4 (1.5)	27.4 (1.9)	26.6 (2.1)	<i>p</i> • 0.05*
Mean MADRS score (SD)	9.8 (5.8)	7.4 (5.4)	11.3 (5.6)	11.5 (6.9)	<i>p</i> • 0.001*
APOE e4 carriers, % ( <i>n</i> )	24.8 (26)	16.7 (7)	16.7 (7)	39.1 (9)	<i>p</i> • 0.05
Homocysteine, umol/l (SD)	14.3 (4.2)	14.0 (4.4)	13.7 (4.2)	15.3 (3.8)	<i>p</i> • 0.05
MD-MCI, % ( <i>n</i> )	60 (63)	42.9 (18)	67.5 (27)	78.3 (18)	<i>p</i> • 0.009

\*Kruskal Wallis test; all other values — Chi Square test.

the same or improved (7.6%), and 55.2% had progressive cognitive disturbances, including those who converted to dementia. The status of these individuals after 3 years of annual follow-up emphasizes the heterogeneity that existed among them. Our findings are similar to those presented in some other studies. In a 3-year longitudinal study by Ritchie *et al.* (2001) the annual conversion rate was 5.6%. Daly *et al.* (2000) found dementia in 23 (19%) of 123 subjects with CDR rating, 0.5 (annual conversion rate 6.3%). Grober *et al.* (2000) estimated a 6.2% MCI annual conversion rate. In a study by Tiernay *et al.* (1996) the studied annual conversion rate was 10.9% over 2 years, and in Petersen *et al.* (1999) the studied conversion rate was 12% per year for 4 years. In a study by Ravaglia *et al.* (2006) 29% of MCI subjects converted to dementia over 3 years of follow-up.

One of the most important aims of the clinical evaluation of patients with MCI is to predict who will develop clear dementia, and to identify the predictors of a fast progression.

In our study, MD-MCI subjects were more likely to convert to dementia, than those with A-MCI. Similar results, revealing that patients with evidence of impairment extending beyond memory are more likely to have dementia than those with only memory deficits were presented by Bozoki *et al.* (2001).

Our multiple-domain group had a higher percentage of APOE e4 carriers. A few studies have suggested that MCI sufferers carrying the APOE e4 allele are more likely to progress to AD than non-carriers (Petersen *et al.*, 1995). We also found significantly higher mean plasma tHcy levels among MD-MCI vs A-MCI patients, and higher baseline mean plasma tHcy levels among MD-MCI converters. A few studies showed that homocysteine levels correlate inversely

with cognitive performance (Duthie *et al.*, 2002), and an increase in plasma homocysteine is an independent risk factor for the development of AD (Seshadri *et al.*, 2002).

Early depressive symptoms among subjects with MCI and the lack of improvement in cognition scores, following the treatment of depression in MCI patients may be associated with an increased risk of meeting diagnostic criteria for dementia during the follow-up (Li *et al.*, 2001; Devanand *et al.*, 2003). We found that at baseline, the prevalence of depressive symptoms measured by MADRS was significantly lower among stable vs progressive and demented patients, and analysis revealed significant relationship between higher baseline MADRS score, progression to dementia and MD-MCI subtype. Our findings show that the occurrence of depressive symptoms may be of help in predicting progression and conversion to dementia.

We conclude that the currently used diagnosis criteria for MCI characterized a heterogeneous population of patients with an increased risk of developing dementia. In our study the risk of conversion to dementia was higher among the individuals with MD-MCI, and the subjects who converted to dementia in MD-MCI subtype had statistically significant higher baseline mean plasma tHcy levels than non-converters.

#### KEY POINTS

- MCI was a significant predictor of dementia within a 3-year period, with the 21.9% conversion rate, and the occurrence of depressive symptoms may predict which patients are more likely to progress to dementia.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The study was supported by a grant 2P05B12227 for the Study of MCI, from KBN-State Committee For Scientific Research.

## REFERENCES

- American Psychiatric Association. 1987. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd edn, revised. American Psychiatric Association: Washington, DC.
- Bozoki A, Giordani B, Heidebrink J, et al. 2001. Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Arch Neurol* **58**: 411–416.
- Bruscoli M, Lovestone S. 2004. Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *Int Psychogeriatr* **16**: 129–140.
- Chapman J, Estupinan J, Asherov A, Goldfarb L. 1996. A simple and efficient method for apolipoprotein E genotype determination. *Neurology* **46**: 1484–1485.
- Daly E, Zaitchik D, Copeland M, et al. 2000. Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized clinical information. *Arch Neurol* **57**: 675–680.
- Dawe B, Procter A, Philpot M. 1992. Concepts of mild memory impairment in the elderly and their relations to dementia: a review. *Int J Geriatr Psychiatry* **7**: 473–479.
- Devanand DP, Pelton GH, Marston K, et al. 2003. Sertraline treatment of elderly patients with depression and cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* **18**: 123–130.
- Duthie SJ, Whalley LJ, Collins AR, et al. 2002. Homocysteine, B vitamin status, and cognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr* **75**: 908–913.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 1975. 'Mini-Mental State': a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* **12**: 189–198.
- Grober E, Lipton RB, Hall C, Crystal H. 2000. Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology* **54**: 827–832.
- Kaplan EF, Goodglass H, Weintraub S. 1983. *Naming The Boston Test*. Lea & Febiger: Philadelphia, PA.
- Li YS, Meyer JS, Thorby J. 2001. Longitudinal follow-up of depressive symptoms among normal versus cognitively impaired elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* **16**: 718–727.
- Luria AR. 1973. *The Working Brain: An Introduction to Neuropsychology*. Basic Books: New York.
- Montgomery SA, Asberg M. 1979. A new depression Scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* **134**: 382–389.
- Morris JC. 1993. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* **43**: 2412–2414.
- Osterrieth PA. 1944. Le test de copie d'une figure complexe. *Archives de Psychologie* **30**: 206–356.
- Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. 1995. Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA* **273**: 1274–1278.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. 1997. Ageing, memory, and Mild Cognitive Impairment. *Int Psychogeriatr* **9**: 65–70.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. 1999. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* **56**: 303–308.
- Ravaglia G, Forti P, Maioli F, et al. 2006. Conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of mild cognitive impairment subtypes and vascular risk factors. *Dement Geriatr Cogn Disord* **21**: 51–58.
- Reitan RM. 1958. Validity of trail making test as an indication of organic brain damage. *Percept Mot Skills* **8**: 271–276.
- Ritchie K, Artero S, Touchon J. 2001. Classification criteria for mild cognitive impairment. A population-based validation study. *Neurology* **56**: 37–42.
- Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. 2002. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* **346**: 476–483.
- Sunderland T, Hill JL, Mellow AM, et al. 1989. Clock Drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity. *J Am Geriatr Soc* **37**: 725–729.
- Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, et al. 1996. Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: a prospective longitudinal study. *Neurology* **46**: 661–665.
- Wechsler D. 1981. *WAIS-R manual: Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised*. The Psychological Corporation: New York.
- Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. 2004. Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* **256**: 240–246.





## **Publikacja 2**



## Prevalence of major and minor depression in elderly persons with mild cognitive impairment—MADRS factor analysis

T. Gabryelewicz<sup>1\*</sup>, M. Styczynska<sup>1</sup>, A. Pfeffer<sup>1</sup>, B. Wasia<sup>2</sup>, A. Barczak<sup>2</sup>, E. Luczywek<sup>2</sup>, W. Androsiuk<sup>3</sup> and M. Barcikowska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurodegenerative Disorders, Medical Research Centre, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland

<sup>2</sup>Department of Neurology, CSK/MSWiA, Warsaw, Poland

<sup>3</sup>Department of Psychiatry, Medical University of Warsaw, Poland

### SUMMARY

**Objective** The aim of the study was to detect the prevalence of depressive syndromes and symptoms in the sample of elderly persons with Mild Cognitive Impairment (MCI), and to analyse Montgomery-Asberg Depression Rating (MADRS) item scores.

**Method** The subjects of the study were 102 consecutive out-patients with MCI. All subjects were assessed by an experienced psychiatrist and MADRS was applied. Major and minor depressive episodes were defined according to DSM-IV criteria. Factor analysis was used to analyse baseline MADRS item scores.

**Results** Three patient groups emerged according to the depressive symptoms distribution and severity scores basis: those with major depression constituted 19.6% ( $n = 20$ ), with minor depression 26.5% ( $n = 27$ ), and with very few depressive symptoms 53.9% ( $n = 55$ ). Three interpretable MADRS factors were identified, using the factor analysis with Varimax rotation: the first consisting of apparent and reported sadness, inability to feel, pessimistic thoughts, the second consisting of inner tension, reduced sleep, reduced appetite, suicidal thoughts, and the third with concentration difficulties and lassitude.

**Conclusions** It was concluded that both major and minor depression is common in MCI. Three MADRS factors were identified and labelled as anhedonia-pessimism, anxiety-vegetative, and cognitive-inhibition. Copyright © 2004 John Wiley & Sons, Ltd.

**KEY WORDS** — major depression; minor depression; Mild Cognitive Impairment; Factor analysis; MADRS

### INTRODUCTION

Mild cognitive impairment (MCI) is a heterogeneous clinical syndrome that lies in the cognitive continuum between normal ageing and dementia. Memory impairment in MCI is greater than what one would expect of age, yet general function is preserved and similar activities of daily living are normal (Petersen *et al.*, 1999). MCI may be a precursor to dementia, at

least in some cases. The prevalence of MCI varies from 15 to 30% of the population aged 60 and over according to the different studies (Petersen *et al.*, 1997). Most of the studies demonstrate the age-dependent increase of MCI prevalence.

The development of MCI is associated with measurement of cognition and depression (Lopez *et al.*, 2003). MCI is found in many cases of depression, and it is usually assumed to improve during the time course of depression remission. However, some recent data question the reversibility of low cognitive test performance in depression (Reischies and Neu, 2000). Early depressive symptoms among subjects with MCI and lack of improvement in cognition scores, following treatment of depression in MCI patients may be associated with the increased risk

\*Correspondence to: Dr T. Gabryelewicz, Department of Neurodegenerative Disorders, Medical Research Centre, Polish Academy of Sciences, 5 Pawlńskiego str., 02 106 Warsaw, Poland. Tel: 48226021906. Fax: 48226021430. E-mail: gabryelewicz@cmdik.pan.pl

Contract/grant sponsor: KBN-State Committee for Scientific Research; contract/grant number: 6PO5B05820.

of meeting diagnostic criteria for dementia during follow-up (Li *et al.*, 2001; Devanand *et al.*, 2003). Depressive symptoms may occur in the absence of depressive illness in elderly MCI and dementia patients, and the symptomatology of depression in both the MCI and dementia may differ from the younger adults age-group. Moreover, the association between depressive symptoms not meeting full standard criteria for major depression and significant functional impairment among older adults exists. The term minor depression has recently become popular (interchangeably with subthreshold depression, non-major depression and subclinical depression). It relates to depressive states with substantially the same sort of symptoms as the major depression but fewer of them (Tannock and Katona, 1995). DSM-IV proposed research criteria for minor depression include the episodes of at least two weeks of depressive symptoms but with fewer than five items required for major depression diagnosis (APA, 1994). Recent evidence suggests that minor and major depression in older people share similar risk factors. Minor depression is associated with functional impairment magnitude similar to the major depression (Lyness *et al.*, 1999). Unlike dysthymia, minor depression duration is shorter than two years, although the symptom profiles are similar.

The combined major and minor depression prevalence in later life is 8 to 15%. In the metaanalysis of worldwide studies made by Beekman *et al.* (1999) it equalled 13.5%.

The data on depressive symptoms in MCI are scarce. In a study by Lyketsos *et al.* (2002) 20.1% cases of MCI were accompanied by depressive, and 9.9% by anxiety symptoms; no DSM-IV based diagnosis were made. Forsell *et al.*, (2003) demonstrated that the anxiety syndrome was the only diagnosis found to be associated with MCI, while no association between depression and MCI was found.

Some studies show that MADRS may be an appropriate measurement of depression severity in elderly population, but there are no studies published regarding the factor structure of the MADRS in elderly people with MCI diagnosis.

The Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery and Asberg, 1979) was designed explicitly for the measurement of changes in depressive symptoms. It was applied in many studies because of its sensitivity and its good inter-rater reliability (Kørner *et al.*, 1979). The scale contains ten items reflecting biological, cognitive, affective, and behavioral characteristics of depression. The items (apparent sadness, reported sadness, inner tension,

reduced sleep, reduced appetite, concentration difficulties, lassitude, inability to feel, pessimistic thoughts, suicidal thoughts) were empirically selected to represent the core symptoms of depressive illness. Possible scores range in each item is 0 to 6, thereby providing a total score range of 0 to 60.

The aim of this study was to examine the MCI with depressive symptoms/syndromes association, and whether items on MADRS form a distinct symptom subgroups among MCI patients.

## MATERIAL AND METHODS

### Subjects

The study was performed on 102 consecutive MCI patients. In a 12-month period the subjects underwent short-term admission to the Alzheimer's Day Clinic of Neurodegenerative Disorders Department, Medical Research Center, Polish Academy of Sciences in Warsaw. The patients were included in the *MCI Study* focused on the course and the risk factors of dementia conversion. The project, funded by the KBN-State Committee for Scientific Research, is a three-year prospective follow-up study of MCI patients. Subjects are seen at 12-month intervals. All patients were examined by both neurologists and psychiatrists and underwent laboratory tests, CT scans, SPECT and neuropsychological examinations. The complete set of data was analyzed and MCI diagnosis was established by the panel of specialists on the Mayo Clinic Group diagnostic criteria basis (Petersen *et al.*, 1999). The cognitive-functional severity was assessed with the use of Global Deterioration Scale (GDS) (Reisberg *et al.*, 1982) and Clinical Dementia Rating (CDR) (Morris, 1993). Patients ascribed to GDS stage 3 and scoring 0.5 CDR were included in the study.

All subjects were assessed by experienced psychiatrist and MADRS was applied. Major and minor depressive episode was defined according to DSM-IV criteria. The subjects with severe major depression that may have contributed to the observed cognitive difficulties were excluded. The maximum MADRS score was 28, convenient to mild and moderate depression.

Informed consent was obtained from each participant or their relatives. The local Ethics Committee for Medical Research approved the study.

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences for Windows

Table 1. A description of the study sample

	MCI, <i>n</i> = 47 (46.1%) Minor and major depression (comb.)	MCI, <i>n</i> = 55 (53.9%) No depression group	MCI, <i>n</i> = 102 Total
Mean age (SD), years	68.7 (7.3)	71.1 (7.6)	70.0 (7.5)
Female, % (n)	78.7 (37)	63.6 (35)	70.6 (72)
Male, % (n)	21.3 (10)	36.4 (20)	29.4 (30)
Education primary • 8 years, % (n)	23.4 (11)	10.9 (6)	16.7 (17)
Education secondary • 8 years, % (n)	76.6 (36)	89.1 (49)	83.3 (85)
Mean MMSE score (SD)	27.2 (1.7)	26.9 (1.8)	27.1 (1.7)
MADRS score, mean (SD)	15.4 (4.2)	5.8 (2.2)	10.3 (5.8)

(Release 11). To detect depressive subsyndromes, a factor analysis was performed using a principal component analysis on the MADRS items, with an orthogonal rotational procedure (Varimax). The adequacy of the correlation matrix for the factor analysis was assessed with the Bartlett's test (Chi-Square = 117.56; *df* = 45; *p* = 0.001) and Kaiser-Meyer-Olkin measure (KMO = 0.63). Factors were selected on the basis of eigenvalues greater than 1. Factor loadings equal, or greater than 0.48 were included.

In order to analyze differences between persons with and without depression, chi-squared tests and *t*-tests were used.

## RESULTS

The mean age in the study sample was 70 years (SD 7.5); 70.6% of the participants were women. A majority of the sample had at least secondary education. A sample description is presented in Table 1, divided according to the presence of depression. No statistically significant differences between subjects with and without depression according to age, sex, or education were noted. Among the 102 subjects the prevalence of minor depressive episode was 26.5% (*n* = 27), and of major depressive episode was 19.6% (*n* = 20). The prevalence of minor and major depressive episode combined was 46.1% (*n* = 47). 53.9% (*n* = 55) of the study sample had very few depressive symptoms (no depressive syndrome). The mean MADRS score in the major depression group (indicative of mild depression) was 18.7 (SD 3.9), in the minor depression group 13 (SD 2.2), and in very few depressive symptoms group 5.8 (SD 2.2). The mean MADRS score in minor and major depression combined group equalled 15.4 (SD 4.2).

The most frequently observed symptoms in combined depression group, besides sadness (100%) and poor concentration (100%), were inner tension (91.5%) and pessimistic thoughts (91.5%), followed

by lassitude (89.4), reduced sleep (87.2%), thoughts of death (65.9%), inability to feel (48.9%) and reduced appetite (23.4%). A factor analysis with Varimax rotation was used to analyse MADRS item scores. The results of the analysis with the factor loading of all items, are presented in Table 2.

Three distinct interpretable factors were obtained: the first consisting of apparent and reported sadness, inability to feel, pessimistic thoughts, the second consisting inner tension, reduced sleep, reduced appetite, suicidal thoughts, and third with concentration difficulties and lassitude. The cumulative variance explained by these three factors was 58%. All items loaded > 0.47 on a domain. The first factor, labelled anhedonia-pessimism, is the strongest and reflects the patient's sadness, pessimism, unhappiness and loss of interest in outside world. The second, labelled anxiety-vegetative also show a meaningful proportion of the scale's variance and consisted of a type of dysphoric tension with coexisting vegetative symptoms which may cause the patient to have thoughts about death. The third, labelled cognitive-inhibition is a cluster of depressive manifestation of a 'neurasthenic-hyposthenic' nature, with poor concentration and low

Table 2. MADRS factor analysis—factor loading after orthogonal rotation (Varimax)

Item	Factor 1	Factor 2	Factor 3
Apparent sadness	0.85	0.15	0.01
Reported sadness	0.90	0.54	0.01
Inner tension	0.17	0.48	0.28
Reduced sleep	0.23	0.58	0.15
Reduced appetite	0.15	0.69	0.20
Poor concentration	0.04	0.07	0.84
Lassitude	0.22	0.51	0.57
Inability to feel	0.51	0.16	0.49
Pessimistic thoughts	0.66	0.08	0.31
Suicidal thoughts	0.46	0.54	0.04
Eigenvalues	3.02	1.71	1.10
Variance, %	30	17	11

energy. This analysis may be interpreted as the background of three partly independent depressive subsyndromes: patients who mostly complain about sadness, patients with predominance of tension, anxiety and concomitant vegetative symptoms, and also the patients with decrease of psychomotor activity who do not experience much sadness. These considerations support some degree of heterogeneity of MCI.

#### DISCUSSION

The prevalence of minor and major depression in MCI study sample was substantially high. The mean MADRS score in combined depression group of 18.7 is indicative of mild depression, however even mild depressive disturbances are associated with functional impairment and declining life quality of a significant magnitude. In the elderly population those depressive disturbances are often underestimated and neglected, especially that some patients do not reveal much sadness. The prevalence of minor and major depression in our sample was similar to that noted in Lyketos *et al.* (1997) study in Alzheimer's disease sample (1997).

The factor analysis of MADRS indicated the presence of three depressive subsyndromes: anhedonia-pessimism, anxiety-vegetative and cognitive-inhibition. Most symptoms had high factor loadings and give support to the differentiation between the three subsyndromes. To the best of our knowledge this is the first analysis on MCI subjects.

Our MADRS factors differ from previous analyses on major depression (Galinowski and Leher, 1995; Craighead and Evans, 1996). The dissimilar composition of the samples may explain differences. Our patients exhibited fewer and milder symptoms, and we excluded the subjects with severe depression that may have contributed to the cognitive difficulties observed in MCI. However, our three-factor solution shares some features with the solutions from previous studies of other groups. In the study of dysthymic patients Serretti *et al.* (1999) noticed a similar, to our cognitive-inhibition factor, *concentration difficulties* and *lassitude* factor after orthogonal rotation, like our cognitive-inhibition factor. This makes it even more interesting, as both examined patient samples had similar clinical profiles.

Parker *et al.* (2003) produced a psychic anxiety factor with the same items of *inner tension* and *suicidal thoughts* that loaded our anxiety-vegetative factor. In a study of elderly people Hammond (1998) also noted the second factor included the same items. She also found *concentration loss* and *lassitude* loaded

together on the same factor in the same way as the cognitive-inhibition factor in this study.

We have concluded that both major and minor depression are common in MCI. Three factors were identified and labelled as pessimism-anhedonia, anxiety-vegetative, and cognitive-inhibition. Depression is associated with serious mental suffering and impairs the life quality of the MCI patients. Special efforts are warranted to identify subclinical depression which can be successfully treated but which commonly is not. Interventions may be more effective when targeting subsyndromes, rather than individual symptoms.

#### ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by grant 6PO5B05820 for the Study of MCI, from KBN-Statc Committee For Scientific Research.

The authors are grateful to Dr Leszek Wandzel for his helpful comments regarding statistical analysis.

#### REFERENCES

- American Psychiatric Association. 1994. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edn. American Psychiatric Press: Washington, DC.
- Beckman AT, Copeland JR, Prince MJ. 1999. Review of community prevalence of depression in later life. *Br J Psychiat* 174: 307–311.
- Craighead WE, Evans DD. 1996. Factor analysis of the Montgomery-Asberg depression rating scale. *Depression* 4: 31–33.
- Devanand DP, Pelton GH, Marston K, *et al.* 2003. Sertraline treatment of elderly patients with depression and cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 18: 123–130.
- Forsell Y, Palmer K, Fratiglioni L. 2003. Psychiatric symptoms/syndromes in elderly persons with mild cognitive impairment: data from a cross-sectional study. *Acta Neurol Scand* 107(Suppl. 179): 25–28.
- Galinowski A, Leher P. 1995. Structural validity of MADRS during antidepressant treatment. *Int Clin Psychopharm* 10: 157–161.
- Hammond MF. 1998. Rating depression severity in the elderly physically ill patients: reliability and factor structure of the Hamilton and the Montgomery-Asberg depression rating scales. *Int J Geriatr Psychiatry* 13: 257–261.
- Körner A, Nielsen BM, Eschen F, *et al.* 1979. Quantifying depressive symptomatology: inter-rater reliability and inter-item correlations. *J Affect Disord* 20: 143–149.
- Li YS, Meyer JS, Thorby J. 2001. Longitudinal follow up of depressive symptoms among normal versus cognitively impaired elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 16: 718–727.
- Lopez OL, Jagust WJ, Dulberg C, *et al.* 2003. Risk factors for mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study: part 2. *Arch Neurol* 60: 1394–1399.
- Lyketos CG, Steele C, Baker L, *et al.* 1997. Major and minor depression in Alzheimer's disease: prevalence and impact. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 9: 556–561.
- Lyketos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. 2002. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in

- dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA* 288: 1475–1483.
- Lyness JM, King DA, Cox C, Yoediono Z, Caine ED. 1999. The importance of subsyndromal depression in older primary care patients: prevalence and associated functional disability. *J Am Geriatr Soc* 47: 647–652.
- Montgomery SA, Asberg M. 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 134: 382–389.
- Morris JC. 1993. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 43: 2412–2414.
- Parker RD, Flint EP, Bosworth HB, Pieper CF, Steffens DC. 2003. A three-factor analytic model of the MADRS in geriatric depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 18: 73–77.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG. 1997. Ageing, memory, and Mild Cognitive Impairment. *Int Psychogeriatr* 9: 65–70.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos E, Kokmen E. 1999. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 56: 303–308.
- Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. 1982. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 139: 1136–1139.
- Reischies FM, Neu P. 2000. Comorbidity of mild cognitive disorder and depression – a neuropsychological analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 250: 186–193.
- Serretti A, Jori MC, Casadei G, Ravizza L, Smeraldi E, Akiskal H. 1999. Delineating psychopathologic clusters within dysthymia: a study of 512 out-patients without major depression. *J Affect Disord* 56: 17–25.
- Tannock C, Katona C. 1995. Minor depression in the aged: concepts, prevalence and optimal management. *Drug Therapy* 6: 278–292.





## **Publikacja 3**



## Prediction of deterioration of mild cognitive impairment with CT and SPECT

Tomasz Gabryelewicz<sup>1</sup>, Agnieszka Pawłowska-Detko<sup>2</sup>, Jolanta Misko<sup>2</sup>, Jarosław B. Ćwikła<sup>3</sup>, Anna Pfeiffer<sup>1</sup>, Anna Barczak<sup>1</sup>, Bogusław Waslak<sup>1</sup>, Elżbieta Łuczywek<sup>1</sup>, Leszek Króllicki<sup>5</sup>, Jerzy Walecki<sup>4</sup>, Maria Barcikowska<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Neurodegenerative Disorders, Medical Research Center Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland

<sup>2</sup> Department of Radiology, Central Clinical Hospital for the Ministry of Internal Affairs and Administration, Warsaw, Poland

<sup>3</sup> Department of Radiology Postgraduate Medical Center, Warsaw, Poland

<sup>4</sup> Department of Experimental Pharmacology, Medical Research Center, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland

<sup>5</sup> Department of Nuclear Medicine, SP CSK, Warsaw, Poland

**Source of support:** The study was supported by grant No. 2 P05B 122 27 for the Study of MCI from the State Committee for Scientific Research (KBN).

**Author's address:** Dr. Tomasz Gabryelewicz, Department of Neurodegenerative Disorders, Medical Research Center, Polish Academy of Sciences, Pawińskiego 5, 02-106 Warsaw, Poland, e-mail: gabryelewicz@cmdik.pan.pl

### Summary

**Background:** Mild cognitive impairment (MCI) is a condition referring to persons with significant memory impairment, often accompanied by functional deficits in the attention, language, visuospatial, and psychomotor domains, who do not fulfill the criteria for dementia. Individuals with MCI are at an increased risk of developing dementia. The objective of this study was to examine baseline differences between MCI subjects who did or did not deteriorate at follow-up on measures of cognition and neuroimaging.

**Material and Methods:** MCI individuals (n=105) enrolled in a longitudinal study at the Alzheimer's Day Clinic in Warsaw received annual clinical and psychometric examinations for up to a mean of three years. At baseline, all patients received temporal lobe-oriented CT and <sup>99m</sup>Tc HMPAO SPECT. The diagnosis of MCI according to Mayo Clinic Petersen's Criteria was conducted by a panel of specialists and neuropsychological testing was completed on all subjects.

**Results:** After three years of follow-up, 42 subjects remained stable or had improved (8) and 63 had progressive cognitive disturbances, including 23 who converted to dementia. Compared with stable MCI patients, decliners have significantly higher radial width of the temporal horn bilaterally and width of the lateral part of the transverse fissure on the right, dilated third ventricle, and smaller oblique thickness of the anterior part of the hippocampal formation bilaterally at the baseline. No significant differences in SPECT perfusion were found between the two groups.

**Conclusions:** The proposed linear measurements of atrophy in CT may constitute a predictor for those MCI patients who are more likely to deteriorate.

**Key words:** mild cognitive impairment • CT • SPECT • medial temporal lobe atrophy • prediction of deterioration

### BACKGROUND

Memory impairment in mild cognitive impairment (MCI) is greater than what one would expect of age, yet general function is preserved and similar activities of daily living are normal. There are many concepts of mild memory impairment in the elderly and their relations to dementia [1]. Recently, the term MCI has been commonly used with the Mayo Clinic Petersen's Criteria [2], although it has not been internationally accepted and widely utilized. MCI may be a precursor to dementia, at least in some cas-

es. The prevalence of MCI varies from 15 to 30% of the population aged 60 and over according to different studies. Most of the studies demonstrate an age-dependent increase in MCI prevalence.

MCI is a heterogeneous group with a variety of clinical outcomes. Most subjects will convert to dementia, but some MCIs may never progress to any significant extent or may even improve. Individuals with MCI are at an increased risk of developing dementia ranging from 1% to 25% per year. In a systematic review of conversion studies published be-

tween 1991 and 2001, the mean annual conversion rate was 10.24%, however with substantial differences between studies [3]. There is considerable heterogeneity in the rates of conversion in these studies, with annual conversion rates ranging from 2% to 31%. The overall 10.24% conversion rate is five times the expected incidence of dementia in people at this age.

The field of MCI research is currently focusing on identifying the risk factors of disease progression for the purpose of early therapeutic intervention, which may in turn delay or even prevent the onset of dementia. Among the many markers proposed for the prediction of clinical deterioration and/or conversion to dementia in MCI patients, neuroimaging methods appear the most promising. Autopsy studies show that most people with MCI have a pathology similar to that of early Alzheimer disease (AD) in the limbic cortical structures, which are responsible for memory function [4,5]. The medial temporal lobe (MTL) comprises the region most vulnerable to the early deposition of AD lesions [6-9]. Neuronal damage in the brain is reflected in volume loss and function impairment, both of which are possible to detect with current imaging methods [10-13]. Volume loss is detectable with computed tomography (CT) or magnetic resonance (MR) imaging as a shrinkage of brain tissue (direct marker of atrophy) and dilatation of the surrounding cerebrospinal fluid spaces (indirect marker of atrophy). Single-photon emission tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET) studies enable indirect assessment of brain function impairment.

Structural volumetric magnetic resonance imaging as well as positron emission tomography and single-photon emission tomography are currently the most commonly used neuroimaging modalities in clinical studies focusing on MCI. MR-based volumetry studies indicate that the volumes of the hippocampus and entorhinal cortex in people with MCI are smaller than normal [14-17], with a higher rate of MTL atrophy in those who decline relative to those who do not [18]. The findings of SPECT and PET studies in MCI patients are less consistent, but the majority of authors suggest that reduced blood flow and/or glucose metabolism in temporoparietal association areas, posterior cingulate, and hippocampus are associated with a higher risk of progressive cognitive decline in MCI [13,19-21].

Since it was established that MTL atrophy predicts conversion from mild cognitive impairment to dementia, many qualitative and quantitative methods to rate atrophy of the MTL region, known to be involved early in AD, have been developed based on CT and MR [22-25]. There is a number of studies applying linear measures of MTL atrophy with CT and/or MR in differentiating between AD, MCI, and control subjects [26-30], some of them with high specificity and sensitivity, but we could not find reports assessing the prediction of clinical deterioration in MCI patients with these measurements. In the past decade, most studies have focused on MR-determined volumetry of the hippocampus and entorhinal cortex in MCI [16,18,32-35]. This method, however, has some substantial limitations due to the time-consuming procedures and the variability in defining the boundaries of these structures in MR in each diagnostic center. In addition, in some countries, because of the cost and the availability of MR imaging, CT is often the

routine diagnostic method to evaluate patients with cognitive disturbances. For these reasons, a reliable CT marker of cognitive decline in MCI might be of considerable clinical utility. Only longitudinal studies are suited to assess (in a retrospective way) the predictive value of initial atrophy measurements for clinical deterioration in MCI patients.

The objective of our study was to examine baseline differences between MCI subjects who did or did not deteriorate at follow-up on measures of cognition and neuroimaging.

## MATERIAL AND METHODS

### Patients

The sample included 105 MCI subjects who were enrolled between May 2001 and May 2002 in a longitudinal study at the Department of Neurodegenerative Disorders of the Polish Academy of Sciences (DND/PAN) in Warsaw. The subjects were selected consecutively from persons who had come to the DND/PAN for an evaluation of cognitive difficulties. They were either referred by their family doctors or family members or came on their own accord. All subjects lived independently in the community at the time of their baseline evaluation. To be included in the study, participants needed to be free of significant underlying medical, neurological, or psychiatric illness. Informed consent was obtained from each participant or their relatives. The local Ethics Committee for Medical Research approved the study.

The participants were reassessed every 12 months. Their performance was reviewed by a panel of specialists and the diagnosis was adjusted accordingly, if necessary. All patients were seen by a psychiatrist and a neurologist who obtained a medical history from the subject as well as corroborating sources, performed the Mini-Mental State Examination (MMSE) [36], the Clock Test [37], the Hachinski Ischemic Scale [38], and a psychiatric and neurological examination. Persons with other medical, psychiatric, or neurological diagnosis that might interfere with performance on the psychometric measures were excluded from the study. The sessions of neuropsychological testing were completed on all patients. The participants completed a special set of tests. The obtained results were compared with an estimate evaluation of the pre-morbid level of cognitive functioning. Working memory was measured by a Serial Seven Test and a Backward Digit Span from the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) [39]. Semantic memory was assessed by the Similarities subtest of WAIS. Episodic memory was assessed by the auditory learning of ten words with delayed recall and recognition [40], the Complex Rey Figure Reproduction after distraction [41], and the Logical Memory Subtest from the Wechsler Memory Scale [39]. Language abilities were measured by verbal fluency and naming of 20 pictures from the Boston Naming Test [42]. Visuoconstruction and praxis were measured by the Complex Rey Figure Copy. Executive functions were assessed in every conducted test as the ability to plan and by efficiency and control. The final two attentional tests in the battery were the Letter Cancellation Test [41] and the Trail-Making Test Part A & Part B [43]. The outcome for each patient at three years was determined according to a neuropsychological evaluation based on comparison of the scores of the conducted tests as well as observations and interviews with the subject and the subject's caregiver.



**Figure 1.** CT axial scan parallel to the plane of the temporal lobe. Arrows indicate oblique thickness of the anterior part of the hippocampal formation on the right (oTAPHF-R).

The diagnosis of MCI was made if the subject met the following criteria, similar to those initially proposed by Petersen et al. [2]: the presence of memory complaints, normal activities of daily living, objective memory impairment or an impairment in another area of cognitive function, normal global cognitive function, CDR score of 0.5, and not demented. Stages of the severity of cognitive disturbances were determined by the Clinical Dementia Rating (CDR) conducted according to the published rules [44]. The MCI participants were rated at entry as CDR 0.5. This rating is defined as a "mild consistent forgetfulness with partial recollection of events" in which the patient is fully oriented and has only doubtful impairment in solving problems and only doubtful or mild impairment in what are termed "community affairs". Life at home, hobbies, and intellectual interests are well maintained or only slightly impaired and the patient remains fully capable of self-care.

MCI was further classified into two subtypes: amnesic MCI (A-MCI) if there was prominent memory impairment with relative preservation of function in other cognitive domains, and multiple-domain MCI (MD-MCI) if there was impairment in memory and in one or more non-memory cognitive domains. Diagnosis was made for dementia according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised Third Edition (American Psychiatric Association 1987) DSM-R [45].

Laboratory studies were performed which included the chemistry group, complete blood cell count, sedimentation rate, vitamin B12 and folic acid levels, and sensitive thyroid-stimulating hormone level. At baseline, all patients received a head imaging study, i.e. temporal lobe oriented computed tomography and  $^{99m}\text{Tc}$  HMPAO SPECT

#### SPECT

SPECT scans were obtained after i.v. injection of  $^{99m}\text{Tc}$  HMPAO (740 MBq) (GE Healthcare; USA). SPECT was performed using a dual-head gamma camera (Elsint, Helix)

integrated with an X-pert system. Low-energy high-resolution collimation was used in each case. Images were reconstructed using filtered backprojection (FBP) (Butterworth filter). Routinely we used 64 projections (128×128 matrix), 22 s per projection. Data sets were reformatted to provide transaxial slices of 8-mm thickness parallel to the orbitomeatal line. SPECT data were analyzed semiquantitatively using four axial slices (the first slice at the level of subcortical ganglia). Each slice was divided into 12 cortical regions of interest (ROIs) symmetrically located on the cortex of the left and right hemispheres (antero-frontal, postero-frontal, antero-temporal, postero-temporal, parietal, and occipital). The activity of each ROI was measured within the cerebellar regions of interest for each image. For evaluation we used mean values of activity in each region, in four analyzed transaxial slices from the left and right hemispheres.

#### CT image acquisition and measures

CT scans were acquired with the spiral scanner HiSpeed (General Electric, USA) with section orientation parallel to the plane of the temporal lobe (~15–20° caudal to the standard orbitomeatal line), with a 512×512 matrix, DFOV 220 mm. A section thickness of 3 mm was performed for imaging the cranial base and posterior cranial fossa, continued above the sellar at a thickness of 7 mm. Data were transferred to a workstation (General Electric, AW 3.1) and all measures were taken on the monitor with a precision mouse-driven caliper by one rater (A.P) blinded to all clinical information.

We performed linear measurements of the largest width of the third ventricle, Evans' index (the proportion of the largest distance between the tips of the frontal horns and the maximum distance between the inner aspects of the cranium on the same scan), and Schiersmann's index (the proportion of the largest distance of the outer aspects of the cranium and the maximum width of the bodies of both lateral ventricles, measured at the same level).

To estimate the atrophy of MTL, three another measurements were taken separately on both sides, these being the radial width of the temporal horn (rWTH), the width of the lateral part of the transverse fissure (WLPTF), and the oblique thickness of the anterior part of the hippocampal formation (oTAPHF). rWTH and WLPTF were measured as previously described in detail in the literature [26,29,46–49]. Some previous studies also used linear measurement of the minimal MTL thickness in AD and MCI patients, which is usually taken at the level of the middle part of the hippocampus [26,27,29]. Because it is known that the greatest proportion of MTL atrophy occurs in the region of the hippocampal head, we decided to measure the thickness of the anterior part of the medial temporal lobe. The section for measuring oTAPHF usually was the same one (or one section rostral apart) used to measure rWTH and the lateral part of the transverse fissure. The oblique thickness of the anterior part of the hippocampal formation was defined as a part of MTL, limited to the portion between the most antero-lateral point of the transverse fissure and the inner aspect of the temporal horn at the point crossed by a coronal line tangent to the ventral surface of the brainstem (Figure 1).

**Table 1.** Baseline characteristics of the study sample by MCI subtypes.

Characteristics	Total	A-MCI	MD-MCI	Statistics (p value)
No. of patients (n)	105.0	42.0	63.0	–
Mean age, years (SD)	69.3 (7.2)	66.2 (7.85)	71.4 (5.9)	0.001*
Female, % (n)	67.6 (71.0)	69.0 (29.0)	66.7 (42.0)	>0.05
Education >7 years, % (n)	81.9 (86.0)	90.5 (38.0)	76.2 (48.0)	>0.05
rWTH-R, mean, mm (SD)		3.7 (1.4)	4.5 (1.9)	0.01
rWTH-L, mean, mm (SD)		3.6 (1.9)	4.0 (2.0)	NS
WLPTF-R, mean, mm (SD)		3.3 (1.1)	3.5 (1.0)	NS
WLPTF-L, mean, mm (SD)		3.0 (1.2)	3.5 (1.1)	0.01
oTAPHF-R, mean, mm (SD)		9.9 (1.4)	9.6 (1.6)	NS
oTAPHF-L, mean, mm (SD)		9.9 (1.4)	9.6 (1.6)	NS
Third ventricle, mean, mm (SD)		7.4 (2.1)	8.8 (2.4)	0.004

NS – not significant, R – right, L – left.

\*Wilcoxon test; all other values – chi-squared test.

### Statistical analysis

Comparisons between the groups of subjects with stable disease, progression, and conversion to AD were analyzed by looking for significant differences between any of the measured data. In each group of subjects, the mean values (range, CI, and SD) of the measured parameters were assessed. Normality of the data distribution was tested using the Kolmogorov-Smirnov test for normality. Differences between groups were measured using the Mann-Whitney U test. The threshold value of statistical significance was  $p < 0.05$ . The statistical analysis was carried out using the Statistica for Windows 6.0 software package.

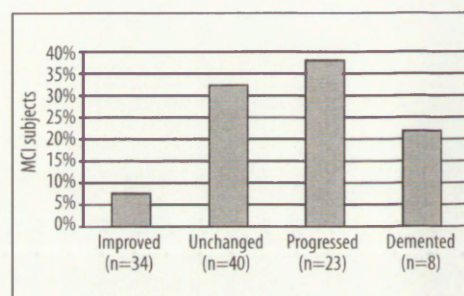
## RESULTS

### Clinical and demographical data

The participants were usually assessed annually. Subjects assessed at least two times were included in the analysis reported here. During the three years of follow-up, 2 subjects had died and 7 refused, 2 of whom refused prior to the first follow-up assessment and were not included in these analyses. At baseline, the consecutively recruited participants were divided into two groups based on their cognitive status. Forty-two subjects were classified as A-MCI and 63 as MD-MCI. The differences between the two groups were analyzed using the Wilcoxon rank sum test (Mann-Whitney) for the quantitative variables and the chi-squared ( $\chi^2$ ) test for the categorical variables. Table 1 presents the characteristics of the sample at baseline.

After three years of follow-up, 42 subjects remained the same or improved (8) and 63 had progressive cognitive disturbances, including 23 who converted to dementia (Figure 2). The overall rate of conversion to dementia was 21.9% at three years (an annual rate of 7.3%, calculated by dividing the observed conversion rate by the follow-up time). The mean time of follow-up was 3.05 years (SD: 0.675, median: 3.2 years). Patients with MD-MCI were more likely to convert to dementia than those with A-MCI ( $\chi^2=9.276$ , d.f.=2,  $p=0.009$ ).

All patients ( $n=105$ ) were categorized into two groups based on their three-year period of cognitive change: the stable



**Figure 2.** Progression of functional change over three years among subjects who met the criteria for MCI at baseline

group and the progressed group. As shown in Table 2, the two groups differed in certain baseline features. The differences between the two groups were analyzed using the chi-squared test. The patients who deteriorated were slightly older than those who did not. The progressed group had also slightly fewer years of education, a lower MMSE score, and a higher percentage of woman. None of these group differences were statistically significant.

### Neuroimaging findings

Patients with MD-MCI had higher mean rWTH and WLPTF in comparison with the A-MCI group on both sides (with significant differences for the right rWTH and the left WLPTF). They also had a statistically significant dilated third ventricle relative to those with A-MCI. All statistical data are listed in Table 1.

Analyzing the differences in CT measures at baseline we found that the width of the third ventricle, as well as the three linear measures reflecting MTL atrophy, except left WLPTF, differed significantly between patients who declined and those who did not. In baseline CTs, decliners had higher rWTH and WLPTF bilaterally, higher width of the third ventricle, and thinner oTAPHF bilaterally compared with stable MCI patients. All measures (except the above-mentioned left WLPTF) differed significantly and were more

the linear measures of MTL atrophy between decliners and stable MCI patients were more marked on the right. This is in accordance with some previous studies [69,70].

We found no significant differences between the examined groups of patients in the Evans' and Schiersmann's indexes, which are known as indirect markers of atrophy of the frontal and parietal lobes. This probably reflects the dependency of the atrophy distribution on the progression of pathological lesions over the course of Alzheimer's disease and is consistent with previous suggestions that measures of atrophy outside the MTL region are not useful in differentiating patients in very early AD stages [7,71,72]. However, in our study population the width of the third ventricle was significantly greater in those MCI patients who declined relative to stable ones. This confirms the notion that MCI represents a more heterogeneous group than currently conceived, with different patterns of atrophy and clinical outcome.

The relevance of SPECT in the prognosis of clinical deterioration in MCI patients is controversial [19-21,73]. Hirao et al. revealed that reduced rCBF in the inferior parietal lobule, angular gyrus, and precuneus has high predictive value and suggested that the initial rCBF SPECT studies of individuals with MCI may be useful in predicting who will convert to AD [19]. Other studies [20,21] suggest that MCI patients with posterior cingulate hypoperfusion are at higher risk for conversion to AD. Some studies suggested that patterns of perfusion abnormalities in SPECT reflected clinical heterogeneity rather than predicted rapid conversion to AD in MCI. In some cases, increases in perfusion as well as decreases were observed in the prodromal phase of AD, which may be explained as a result of compensatory response to the increased effort required to perform daily activity [74].

In our cohort we found no significant differences in SPECT perfusion in the examined groups of MCI patients. A limitation of our study was the relatively small number of brain regions for assessment. We used only four axial slices, with 12 ROIs on each slice, so this analysis does not seem to be sensitive enough to detect significant differences. For future evaluation, voxel-based analyses with use of Statistical Parametric Mapping of whole brain structures should be performed in such patients. It is proper to add that in this study, subjects with higher education were over-represented. The reason for this may lie in a higher level of dementia awareness among better-educated people. As a result they more often seek help in memory clinics.

#### CONCLUSIONS

We conclude that the currently used diagnostic criteria for MCI characterized a heterogeneous population of patients with an increased risk of developing dementia. MCI was a significant predictor of dementia within a three-year period, with a 21.9% conversion rate, and the risk of conversion to dementia was higher among the individuals with MD-MCI. The proposed linear measures of MTL atrophy in temporal lobe-oriented CT are both objective and simple enough to be used in routine clinical applications in patients with cognitive impairment and may constitute a sensitive parameter of group discrimination, although, because of some overlap, these measures cannot be regarded as conversion/deterioration markers in individual cases.

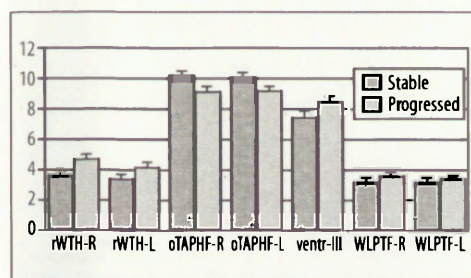
#### REFERENCES:

1. Dawe B, Procter A, Philpot M: Concepts of mild memory impairment in the elderly and their relations to dementia: a review. *Int J Geriatr Psychiatry*, 1992; 7: 473-79
2. Petersen RC, Smith GE, Waring SC et al: Ageing, memory, and Mild Cognitive Impairment. *Int Psychogeriatr*, 1997; 9: 65-70
3. Bruscoli M, Lovestone S: Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *Int Psychogeriatr*, 2004; 16(2): 129-40
4. Kordower JH, Chu Y, Stebbins GT et al: Loss and atrophy of layer II entorhinal cortex neurons in elderly people with mild cognitive impairment. *Ann Neurol*, 2001; 49: 202-213
5. Morris JC, Storandt M, Miller JP et al: Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2001; 58: 397-405
6. Ball MJ: Topographic distribution of neurofibrillary tangles and granulovascular degeneration in hippocampal cortex of aging and demented patients. A quantitative study. *Acta Neuropathol (Berl)*, 1978; 42: 73-80
7. Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer related changes. *Acta Neuropathol (Berl)*, 1991; 82: 239-59
8. Arnold SE, Hyman BT, Flory J et al: The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's Disease. *Cereb Cortex*, 1991; 1: 103-16
9. Hyman BT, Van Hoesen GW, Damasio AR: Memory-related neural systems in Alzheimer's disease: an anatomic study. *Neurology*, 1990; 40: 1721-30
10. Jack CR Jr, Dickson DW, Parisi JE et al: Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in normal aging and dementia. *Neurology*, 2002; 58: 750-57
11. Silbert LC, Quinn JF, Moore MM et al: Changes in premorbid brain volume predict Alzheimer's disease pathology. *Neurology*, 2003; 61: 487-92
12. Bobinski M, de Leon MJ, Wegiel J et al: The histological validation of post mortem magnetic resonance imaging-determined hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 2000; 95: 721-25
13. Arnaiz E, Jelic V, Almkvist O et al: Impaired cerebral glucose metabolism and cognitive functioning predict deterioration in mild cognitive impairment. *Neuroreport*, 2001; 12: 851-55
14. Du AT, Schuff N, Amend D et al: Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001; 71: 431-32
15. Krasuski JS, Alexander GE, Horwitz B et al: Volumes of medial temporal lobe structures in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Biol Psychiatry*, 1998; 43: 60-68
16. Dickerson BC, Goncharova I, Sullivan MP et al: MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2001; 22(5): 747-54
17. De Santi S, de Leon MJ, Rusinek H et al: Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiol Aging*, 2001; 22: 529-39
18. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC et al: Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*, 1999; 52(7): 1397-403
19. Hirao K, Ohnishi T, Hirata Y et al: The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT. *Neuroimage*, 2005; 28: 1014-21
20. Huang CH, Wahlund LO, Svensson L et al: Cingulate cortex hypoperfusion predicts Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *BMC Neurology*, 2002; 2: 9
21. Okamura N, Shinkawa M, Arai H et al: Prediction of progression in patients with mild cognitive impairment using IMP-SPECT. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*, 2000; 37(12): 974-78
22. de Leon MJ, George AE, Stylopoulos LA et al: Early marker for Alzheimer's disease: the atrophic hippocampus. *Lancet*, 1989; 2: 672-73
23. de Leon MJ, Golomb J, George AE et al: The radiologic prediction of Alzheimer's disease: the atrophic hippocampal formation. *Am J Neuroradiol*, 1993; 14: 897-906
24. Scheltens P, Pasquier F, Weerts JG et al: Qualitative assessment of cerebral atrophy on MRI: inter- and intra-observer reproducibility in dementia and normal aging. *Eur Neurol*, 1997; 37: 95-99
25. Visser PJ, Scheltens P, Verby FRJ et al: Medial temporal lobe atrophy and memory dysfunction as predictors for dementia in subjects with mild cognitive impairment. *J Neurol*, 1999; 246: 477-85

**Table 2.** Baseline characteristics of the study sample by outcome.

Characteristics	Total	Stable	Progressed	Statistics (p value)
No. of patients, % (n)	105.0	40.0 (42.0)	60.0 (63.0)	-
Mean age, years (SD)	69.3 (7.2)	68.6 (7.0)	69.8 (7.3)	>0.05
Female, % (n)	71.0	66.7 (28.0)	68.3 (43.0)	>0.05
Education >7 years, % (n)	86.0	85.7 (36.0)	79.4 (50.0)	>0.05
Mean MMSE score (SD)	27.2 (1.8)	27.4 (1.5)	27.1 (1.9)	>0.05
rWTH-R, mean, mm (SD)		3.7 (1.5)	4.6 (1.9)	0.01
rWTH-L, mean, mm (SD)		3.5 (2.1)	4.1 (1.9)	0.03
WLPTF-R, mean, mm (SD)		3.2 (1.2)	3.7 (0.9)	0.01
WLPTF-L, mean, mm (SD)		3.2 (1.3)	3.4 (1.0)	NS
tAPHF-R, mean, mm (SD)		10.1 (1.6)	9.5 (1.5)	0.03
tAPHF-L, mean, mm (SD)		10.2 (1.5)	9.5 (1.6)	0.04
Third ventricle, mean, mm (SD)		7.7 (2.2)	8.6 (2.4)	0.04

NS – not significant, R – right, L – left.



**Figure 3.** A graphical illustration of the linear measurements in stable and progressed MCI patients (average and S.E.M.).

marked on the right. The mean, range, and standard deviation of each value are shown in Table 2.

No significant differences were found in the Evans' and Schiersmann's indexes between the A-MCI and MD-MCI groups nor between patients who declined and those who did not (data not listed). We found no significant differences between the two groups of patients in any of area (lobes) measured in semiquantitative analysis of brain perfusion with SPECT (data not listed).

## DISCUSSION

During the three-year follow-up, 44.8% of the patients remained stable or improved (7.6%) and 55.2% had progressive cognitive disturbances, including those who converted to dementia ( $n=23$ ). The status of these individuals after three years of annual follow-up emphasizes the heterogeneity that existed among them. Our findings are similar to those presented in some other studies [50–55].

One of the most important aims of the clinical evaluation of patients with MCI is to predict who will deteriorate and to define the features that may predict a fast progression. In our study, MD-MCI subjects were more likely to deteriorate than those with A-MCI. Similar results were presented by Bozoki et al. [56] and Tabert et al. [57]. Moreover, patients with MD-MCI in our cohort had a trend to higher atrophy

of MTL structures and a significantly dilated third ventricle relative to those with A-MCI, which may reflect volume loss correlated with the pathologic progression of the disease. These two findings together support the opinion that MCI is a heterogeneous condition which can have variable patterns of progression and atrophy distribution [58,59].

Linear measures performed at baseline in the MCI subjects in our study indicated greater atrophy of MTL structures in decliners relative to stable subjects (Figure 3). This corroborates the findings of many MR-volumetric studies which showed that atrophy of this region (in particular the hippocampus and entorhinal cortex) predict clinical deterioration in MCI patients [16,18,25,31–35]. Several investigators have used linear CT measures in differentiating AD subjects from normal controls or patients with other types of dementia [26,27,29,60–63], but only a few studies have been published on the usefulness of linear measures of MTL atrophy in the diagnosis of MCI [64,65]. We could not find, however, previous studies on the predictive value of these measurements in the prognosis of clinical deterioration in MCI subjects. In the past decade, researchers' attention has focused rather on MR imaging techniques, and CT studies have become rarer. However, as mentioned in the Background section, MR volumetry has some substantial limitations and is not routinely used in daily practice, which underlines the importance of searching for simple and easy-to-perform measurements of MTL atrophy.

Our findings suggest that linear measures of MTL atrophy on temporal lobe-oriented CT are a simple and valuable tool which may be useful in assessing clinical deterioration in MCI patients. We assume that the encouraging results of our study may be caused by the fact that our chosen measures specifically reflect changes in the anterior part of the MTL, more particularly in the head of the hippocampus, which is its largest part and the earliest and most severely affected in AD pathology [66]. It is known that the proportional shrinkage of the hippocampal head is about twice that of the body and tail, so atrophy of the hippocampus is more likely to be detected on axial scans by measures of its anterior part and the adjacent cerebrospinal fluid spaces (temporal horn of the lateral ventricle, lateral part of the transverse fissure) [67,68]. In our study, all differences in



26. Jobst KA, Smith AD, Szatmari M et al: Detection in life of confirmed Alzheimer's disease using a simple measurement of medial temporal lobe atrophy by computed tomography. *Lancet*, 1992; 340(8829): 1179-83
27. Pasquier F, Hamon M, Lebert F et al: Medial temporal lobe atrophy in memory disorders. *J Neurol*, 1997; 244: 175-81
28. Spanò A, Förstl H, Almeida OP et al: Neuroimaging and the differential diagnosis of early dementia: quantitative CT scan analysis in patients attending a memory clinic. *Int J Geriatr Psychiatry*, 1992; 7: 879-83
29. Deulhau A, Wilson G, Cunningham C et al: CT measurement of medial temporal lobe atrophy in Alzheimer's disease, vascular dementia, depression and paraplegia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2000; 15: 306-12
30. Kido DK, Caine FD, LeMay M et al: Temporal lobe atrophy in patients with Alzheimer disease: a CT study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1989; 10: 531-35
31. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu Y et al: Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology*, 2000; 55(4): 484-89
32. 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(4): 591-600
33. Jack CR Jr, Shiung MM, Weigand SD et al: Brain atrophy rates predict subsequent clinical conversion in normal elderly and amnesic MCI. *Neurology*, 2005; 65(8): 1227-31
34. Grundman M, Sencakova D, Jack CR Jr et al: Brain MRI hippocampal volume and prediction of clinical status in a mild cognitive impairment trial. *J Mol Neurosci*, 2002; 19(1-2): 29-27
35. Killiany RJ, Gomez-Isla I, Moss M et al: Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 2000; 47: 430-39
36. Folstein MF, Folstein SF, McHugh PR: "Mini-Mental State": a practical method for grading the clinician. *J Psychiatr Res*, 1975; 12: 189-98
37. Birus A, Lawlor B, Craig S: *Assessment Scales in Old Age Psychiatry*. Martin Dunitz Ltd, London, 1999, 44-45
38. Rosen W, Terry R: Pathological verification of ischemic score differentiation of dementias. *Ann Neurol*, 1980; 7: 186-88
39. Wechsler D: *Wechsler Memory Scale-Revised manual*. The Psychological Corporation, San Antonio, 1987
40. Luria AR: *The Working Brain: An introduction to neuropsychology*. Basic Books, New York, 1973
41. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW: *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press, New York, 2004
42. Kaplan EF, Goodglass H, Weintraub S: *The Boston Naming Test*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1983
43. Reitan RM: Validity of trail making test as an indication of organic brain damage. *Percept Mot Skills*, 1958; 8: 271-76
44. Morris JC: The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*, 1993; 43: 2412-14
45. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised 3rd ed.* Washington DC, American Psychiatric Association, 1987
46. Frisoni GB, Geroldi C, Beltramello A et al: Radial width of the temporal horn: a sensitive measure in Alzheimer disease. *Am J Neuroradiol*, 2002; 23: 35-47
47. Narkiewicz O, de Leon MJ, Convit A et al: Dilatation of the lateral part of the transverse fissure of the brain in Alzheimer's disease. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 1993; 53(3): 457-65
48. Frisoni GB, Beltramello A, Weiss C et al: Linear Measures of Atrophy in Mild Alzheimer Disease. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1996; 17: 913-23
49. Scheltens PH, Leys D, Barkhof F et al: Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal aging: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992; 55: 967-72
50. Ritchie K, Artero S, Touchon J: Classification criteria for mild cognitive impairment: A population-based validation study. *Neurology*, 2001; 56: 37-42
51. Daly E, Zaitchuk D, Copeland M et al: Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized clinical information. *Arch Neurol*, 2000; 57: 675-80
52. Grober E, Lipton RB, Hall C, Crystal H: Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology*, 2000; 54: 827-32
53. Tierney MC, Szalai JP, Snow WG et al: Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study. *Neurology*, 1996; 46: 661-65
54. Petersen RC, Smith GF, Wang SC et al: Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 1999; 56: 303-8
55. Ravaglia G, Forti P, Maioli F et al: Conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of mild cognitive impairment subtypes and vascular risk factors. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2006; 21: 51-58
56. Bozoki A, Giordani B, Heidebrink J et al: Mild cognitive impairment predicts dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Arch Neurol*, 2001; 58: 411-16
57. Tabert MH, Manly JJ, Liu X et al: Neuropsychological Prediction of Conversion to Alzheimer Disease in Patients With Mild Cognitive Impairment. *Arch Gen Psychiatry*, 2006; 63: 916-24
58. Bell-McGinty S, Lopez OL, Meltzer CC et al: Differential cortical atrophy in subgroups of mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 2005; 62(9): 1398-97
59. Chetelat G, Landeau B, Eustache F et al: Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: a longitudinal MRI study. *Neuroimage*, 2005; 27(4): 934-46
60. Rossi R, Joachim C, Smith AD, Frisoni GB: The CI-based radial width of the temporal horn: pathological validation in AD without cerebrovascular disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2004; 19(6): 570-74
61. Soiminen H, Reunikaainen HJ, Piranen M et al: Wide third ventricle correlates with low choline acetyltransferase activity of the neocortex in Alzheimer patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1993; 7: 39-47
62. Jobst KA, Barnetson LP, Shepstone BJ: Accurate prediction of histologically confirmed Alzheimer's disease and the differential diagnosis of dementia: the use of NINCDS-ADRDA and DSM-III-R criteria, SPECT, X-ray CT, and Apo E4 in medial temporal lobe dementias. Oxford Project to Investigate Memory and Aging. *Int Psychogeriatr*, 1998; 10(3): 271-302
63. de-Silva H-A, Gunatilake S-B, Johnston C et al: Medial temporal lobe atrophy, apolipoprotein genotype, and plasma homocysteine in Sri Lankan patients with Alzheimer's disease. *Exp Aging Res*, 2005; 31(3): 345-54
64. Uotani C, Sugimori K, Kobayashi K: Association of minimal thickness of the medial temporal lobe with hippocampal volume, maximal and minimal hippocampal length: volumetric approach with horizontal magnetic resonance imaging scans for evaluation of a diagnostic marker for neuroimaging of Alzheimer's disease. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2006; 60(3): 319-26
65. Frisoni GB, Rossi R, Beltramello A: The radial width of the temporal horn in mild cognitive impairment. *J Neuroimaging*, 2002; 12(4): 351-54
66. Kaye JA, Swihart I, Howieson D et al: Volume loss of the hippocampus and temporal lobe in healthy elderly persons destined to develop dementia. *Neurology*, 1997; 48: 1297-304
67. Laakso M, Frisoni GB, Kononen M et al: Hippocampus and entorhinal cortex in frontotemporal dementia: A qualitative MRI study. *Biol Psychiatry*, 2000; 47: 1056-63
68. Duvernoy HM ed: *The Human Hippocampus, Functional Anatomy, Vascularization and Serial Sections with MRI 2nd ed.* Berlin, Springer, 1998
69. deToledo-Morrell L, Stoub TR, Bulgakova M et al: MRI-derived entorhinal volume is a good predictor of conversion from MCI to AD. *Neurobiol Aging*, 2004; 25(9): 1197-203
70. Pennanen C, Testa C, Laakso MP et al: A voxel based morphometry study on mild cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005; 76: 11-14
71. Arnold SE, Hyman BT, Flory J et al: The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cereb Cortex*, 1991; 1: 103-16
72. Hof PR, Morrison JH: The cellular basis of cortical disconnection in Alzheimer disease and related dementing conditions. In: Terry RD, Katzmann R, Bick KL, eds. *Alzheimer Disease*. New York: Raven Press, 1994; 197-229
73. Kubota T, Ushijima Y, Okayama C, Nishimura T: A region-of-interest template for three-dimensional stereotaxic surface projection images: initial application to the analysis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Nucl Med Commun*, 2006; 27(1): 37-44
74. Huang C, Eidelberg D, Habeck C et al: Imaging markers of mild cognitive impairment: Multivariate analysis of CBF SPECT. *Neurobiol Aging*, 2006



## **Publikacja 4**



Otrzymano: 2004.03.18  
Zaakceptowano: 2004.04.18

## N-acetylaspartate, choline and myoinositol concentration changes in proton MR spectroscopy ( $^1\text{H}$ MRS) of hippocampal formation in patients with mild cognitive impairment (MCI) – preliminary study

Zmiany stężeń N-acetyloasparginianu, choliny i mioinozytolu w obrębie formacji hipokampa w grupie osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (MCI) w spektroskopii protonowej rezonansu magnetycznego ( $^1\text{H}$  MRS) – doniesienie wstępne

Agnieszka Pawłowska<sup>1</sup>, Jerzy Walecki<sup>2</sup>, Tomasz Gabryelewicz<sup>3</sup>, Jarosław Ćwikła<sup>1</sup>, Maria Barcikowska<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Zakład Diagnostyki Radiologicznej CSK MSWiA w Warszawie

<sup>2</sup>Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej CMKP CSK MSWiA w Warszawie

<sup>3</sup>Zespół Badawczo-Leczniczy Chorób Zwyrodnieniowych CUN, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, Warszawa

Badanie jest częścią projektu badawczego pt. "Łagodne zaburzenia poznawcze jako czynnik ryzyka rozwinięcia się otępienia" i powstało dzięki grantowi naukowemu KBN 6P05B05820.

Adres autora: Agnieszka Pawłowska, Zakład Diagnostyki Radiologicznej CSK MSWiA, ul. Wofoska 137, 02-507 Warszawa, tel.: 0607 31 72 78, e-mail: [aggiepaw@poczta.onet.pl](mailto:aggiepaw@poczta.onet.pl)

### Summary

**Background:**

Cognitive and memory impairment are very common problems in elderly patients. Mild cognitive impairment (MCI) is known as a transitional clinical state between normal ("successful") aging and dementia. In some cases MCI may be a precursor to Alzheimer's disease (AD). Early neuronal loss and metabolic changes have been documented in previous studies in AD patients in some "strategic" regions of the brain, mainly in hippocampal formation. Our goal was to determine whether there are statistically significant changes in hippocampal N-acetylaspartate, choline and myoinositol levels obtained by single-voxel spectroscopy in MCI patients and normal aging and to evaluate its clinical diagnostic utility.

**Material/Methods:**

30 patients with MCI and 15 cognitively normal elderly subjects underwent proton MR spectroscopy at 1.5 T system. MR spectra were obtained from anterior and posterior part of hippocampal formation bilaterally, using the point-resolved spectroscopy sequence. Metabolite ratios of NAA/ $\text{H}_2\text{O}$ , Cho/ $\text{H}_2\text{O}$  and mI/ $\text{H}_2\text{O}$  were calculated from the peak height measurements.

**Results:**

Relative to the control group, patients with MCI demonstrated elevated mI/ $\text{H}_2\text{O}$  and Cho/ $\text{H}_2\text{O}$  ratios in both hippocampal formations. The most significant increase was observed in mI/ $\text{H}_2\text{O}$  ratio in anterior part of left hippocampus and in Cho/ $\text{H}_2\text{O}$  ratio in posterior part of right hippocampus, in MCI patients vs. cognitively normal elderly. There were no significant differences between mean NAA/ $\text{H}_2\text{O}$  ratios measured in hippocampal formation in both groups.

**Conclusions:**

Proton MRS may be used as valuable additional tool in the evaluation of regional metabolic changes in patients with MCI. Increase of mI and Cho levels in hippocampal formation may be an early sign of cognitive impairment in elderly subjects that can be measured using MRS.

**Key words:**

mild cognitive impairment • Alzheimer's disease • proton magnetic resonance spectroscopy • metabolites

**PDF file:**

[http://www.polradiol.com/pub/pjr/vol\\_69/nr\\_2/5231.pdf](http://www.polradiol.com/pub/pjr/vol_69/nr_2/5231.pdf)

## Wstęp

W ostatnich latach obserwujemy specyficzne zjawisko demograficzne, jakim jest starzenie się społeczeństw. W roku 1900 ludzie powyżej 65 roku życia stanowili mniej niż 1% światowej liczby ludności. W 1992 roku odsetek ten wzrósł do 6,2%, a do roku 2050 powinien osiągnąć około 20%. W roku 2000 liczba osób 65-letnich i starszych wynosiła w populacji światowej około 423 mln. Wzrastający globalnie odsetek osób starszych w społeczeństwie, spowodowany m.in. wydłużeniem się średniego wieku życia oraz obserwowanym od kilkunastu lat spadkiem liczby narodzin, sprawia, że schorzenia wieku podeszłego, w tym choroba Alzheimera, stają się nie tylko problemem medycznym, ale także socjoekonomicznym.

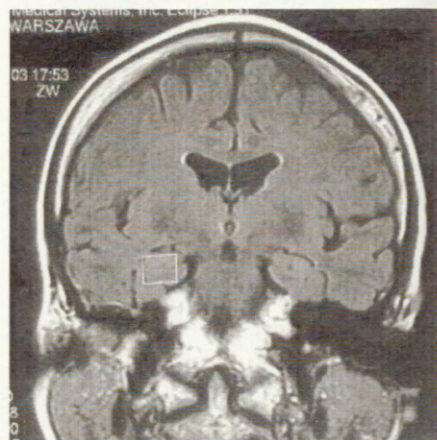
U większości osób starszych zaobserwować można związane z wiekiem, „fizjologiczne” osłabienie pamięci. Kiedy jednak deficyty w zakresie pamięci lub innych funkcji poznawczych przekraczają normę wieku i odpowiedniego poziomu wykształcenia, nie są jednak na tyle duże żeby spełnić kryteria otępienia, rozpoznajemy łagodne zaburzenia poznawcze (*mild cognitive impairment – MCI*). Obecnie stosowane kryteria diagnostyczne MCI określone zostały przez Mayo Clinic Group [1,2].

MCI stanowią heterogenny zespół objawów klinicznych charakteryzujących stan przejściowy pomiędzy fizjologicznym (tzw. korzystnym) starzeniem się, a otępieniem. Osoby, u których występują łagodne zaburzenia poznawcze, zwłaszcza przejawiające się wybiórczym upośledzeniem pamięci (tzw. *amnesic MCI – aMCI*) zagrożone są zwiększonym ryzykiem rozwoju demencji, w szczególności zaś choroby Alzheimera (*Alzheimer's disease – AD*) [3].

Odsetek konwersji amnestycznego MCI do AD według różnych doniesień waha się w granicach od 1 do 25% na rok, ze średnim czasem rozwoju otępienia wynoszącym 4,4 roku od momentu postawienia rozpoznania łagodnych zaburzeń poznawczych [4,5]. Wydaje się oczywiste, iż odpowiednio wczesne wyselekcjonowanie spośród pacjentów z MCI osób szczególnie zagrożonych wystąpieniem choroby Alzheimera, dałoby szansę na wdrożenie terapii i opóźnienie wystąpienia objawów otępienia. Stąd uzasadnione wydaje się poszukiwanie markerów zwiększonego ryzyka rozwoju demencji u tych pacjentów, a także obiektywnych metod wczesnej diagnostyki osób z MCI.

Wiele aktualnych doniesień potwierdza opisane przez Braaka i wsp. charakterystyczne, powtarzalne topograficzne, rozmieszczenie zmian neuropatologicznych w poszczególnych stadiach AD, podkreślając wczesne zajęcie struktur układu limbicznego, w tym hipokampa i kory entorynalnej [6,7,8]. Prawdopodobne wydaje się istnienie wcześniejszej patologii w tych „strategicznych” regionach u osób ze zwiększonym ryzykiem rozwoju otępienia typu alzheimerowskiego, a więc m.in. u części pacjentów z amnestycznym zespołem MCI.

Niekwestionowany jest, stwierdzany w badaniach obrazowych (TK, MR), nieadekwatny do wieku zanik struktur hipokampa i kory śródwęchowej u osób z MCI, z dodatnią korelacją stopnia atrofii i ryzyka konwersji do



**Figure 1.** Location of VOI in anterior part of right hippocampal formation. Coronal image, FLAIR sequence.

**Rycina 1.** Umiejscowienie VOI w przedniej części prawej formacji hipokampa. Przekrój czołowy w sekwencji FLAIR.

AD [9-12]. Stopień atrofii oceniany jest metodami opisowymi, wolumetrycznymi, planimetrycznymi, bądź też pośrednio przy pomocy pomiarów liniowych określonych przestrzeni płynowych np. bruzd lub poszczególnych części układu komorowego.

W badaniach SPECT i PET stwierdza się odpowiednio obniżenie perfuzji oraz metabolizmu glukozy i tlenu w obszarach skroniowo-ciemieniowych, zarówno u pacjentów z prawdopodobną AD, jak i u osób z MCI [13,14]. Istnieją jednak pewne ograniczenia tych ostatnich technik np. ze względu na stosunkowo niską rozdzielczość liniową powodującą trudność w precyzyjnym określeniu topografii pomiaru (ten problem dotyczy struktur hipokampa, nie zaś kory, czyli płaszczka).

Szersza kliniczna aplikacja spektroskopii rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance spectroscopy – MRS*), obrazowo określonej przez Bootomley'a mianem „okna na metabolizm” umożliwiła przyżyciową ocenę regionalnych zaburzeń metabolicznych w obrębie poszczególnych struktur mózgowia. Istnieją liczne doniesienia na temat występowania takich zaburzeń w obrębie układu limbicznego u osób z chorobą Alzheimera [15-19]. Stosunkowo niewiele badań spektroskopowych przeprowadzono jednakże na grupie pacjentów z MCI. Katani i wsp. dokonywali pomiarów w istocie białej przykomorowej, na wysokości trójkąta komorowego [20]. Kantarci i wsp. [21,22] przeprowadzili badania w obrębie tylnej części zakrętu obręczy, zarówno u pacjentów z MCI, jak i u osób z AD. Są to jednakże regiony, w którym zmiany anatomiczne, charakterystyczne dla AD, pojawiają się później niż np. w obrębie formacji hipokampa.

Wielu autorów rezygnuje z badania spektroskopowego struktur hipokampa [23,24] powołując się na ograniczenia techniczne metody, wynikające m.in. z wielkości badanych struktur oraz stosunków topograficznych tej okolicy.

Najczęściej wymieniane są: trudności związane z uzyskaniem odpowiedniej jednorodności pola, artefakty z okolic podstawy czaszki czy dyskwalifikujące obniżenie stosunku sygnału do szumu, przy konieczności zmniejszenia objętości VOI (*volume of interest*). Istnieją jednak doniesienia literaturowe o możliwościach technicznych przeprowadzenia takich badań w różnych schorzeniach oun [15,25,26]. Wg dostępnych nam danych literaturowych nie opublikowano dotychczas wyników badań <sup>1</sup>H MRS w obrębie formacji hipokampa w grupie osób z MCI.

### Cel pracy

Celem pracy była próba oceny, za pomocą spektroskopii protonowej rezonansu magnetycznego, regionalnych zaburzeń metabolicznych w obrębie formacji hipokampa u osób z MCI w odniesieniu do równowiekowej grupy kontrolnej oraz wykazanie przydatności klinicznej tych pomiarów w diagnostyce zaburzeń poznawczych wieku podeszłego.

### Materiał i metoda

#### Zasady rekrutacji pacjentów i charakterystyka demograficzna badanych grup

Badanie przeprowadzono w dobranej losowo grupie 30 ambulatoryjnych pacjentów z rozpoznaniem MCI, pozostających pod opieką Zespołu Badawczo-Leczniczego Chorób Zwyródnieniowych CUN, MSWiA/PAN oraz u 15 osób bez zaburzeń poznawczych, stanowiących dobraną pod względem wieku i płci grupę kontrolną. U wszystkich przeprowadzono badanie neurologiczne i psychiatryczne, wykonano rutynowe badania laboratoryjne oraz standardowe badanie neuropsychologiczne. W obu badanych populacjach wykluczono przebyte ciężkie urazy oun, nadużywanie alkoholu, cukrzycę oraz poważne zaburzenia funkcji wątroby lub nerek. Rozpoznanie MCI było ustalane przez zespół specjalistów po przeanalizowaniu wszystkich dostępnych informacji i wyników badań. Kryteria diagnostyczne były zgodne z kryteriami diagnostycznymi Mayo Clinic Group [Petersen, Smith, 1996].

W grupie 30 osób z rozpoznaniem MCI było 12 mężczyzn i 18 kobiet. Średni wiek wynosił 69,6 lat (SD 6,7 lat). W Krótkiej Ocenie Stanu Psychicznego (ang. *Mini Mental State Examination - MMSE*) średni wynik wynosił 26,9 punktów (SD 1,7).

Do grupy kontrolnej zakwalifikowano 15 osób, w tym 9 kobiet i 6 mężczyzn, bez zaburzeń funkcji poznawczych w przeprowadzonym kompleksowym badaniu neuropsychologicznym i psychiatrycznym. Średnia wieku w tej

Table 1. Demographic data of examined groups

Tabela 1. Dane demograficzne badanych grup.

	Płeć	Średni wiek w latach (+/- SD)	Średni wynik w teście MMSE (+/- SD)
Pacjenci z MCI n=30	K-18 M-12	69,6 (+/- 6,7)	26,9 (+/- 1,7)
Grupa kontrolna n=15	K-9 M-6	69,1 (+/- 7,2)	29,2 (+/- 0,8)

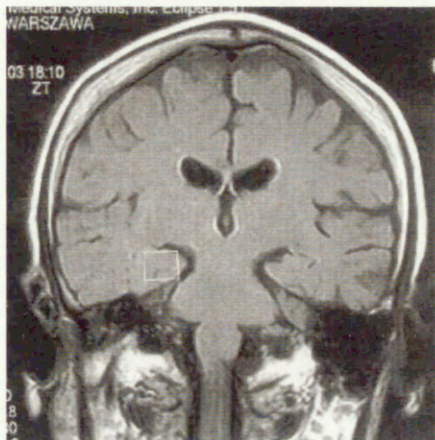


Figure 2. Location of VOI in posterior part of right hippocampal formation. Coronal image, FLAIR sequence.

Rycina 2. Umieszczenie VOI w tylnej części prawej formacji hipokampa. Przekrój czołowy w sekwencji FLAIR

grupie wyniosła 69,1 (SD 7,2) a średni wynik MMSE 29,2 (SD 0,8).

Charakterystykę demograficzną badanych populacji przedstawia tabela 1.

#### Badanie MR i <sup>1</sup>H MRS

Badanie MR i MRS przeprowadzono przy pomocy aparatu 1,5 T Eclipse Marconi Medical Systems. Morfologiczne badanie MR mózgowia wykonywano w płaszczyznach poprzecznych, równoległych do długiej osi płata skroniowego w sekwencji SE, FSE oraz FLAIR, w obrazach T<sub>1</sub> i T<sub>2</sub>-zależnych oraz w płaszczyźnie czołowej prostopadle do długiej osi płata skroniowego w sekwencji FLAIR. Oceniano stopień zmian zanikowych mózgowia ze szczególnym uwzględnieniem struktur hipokampa, a także obecność korowo-podkorowych ognisk hiperintensywnych w obrazach T<sub>2</sub>-zależnych i sekwencji FLAIR, odpowiadających zmianom naczyni pochodnym. Na podstawie wykonanego badania morfologicznego w obu grupach wykluczono obecność innych patologii mogących być przyczyną zaburzeń poznawczych t.j. rozległe zmiany naczyni pochodne, guzy, krwiaki przymózgowe, wodogłowie. Stwierdzenie zmian o typie leukoaraiozy i/lub drobnych pojedynczych ognisk naczyni pochodnych nie stanowiło powodu wykluczenia pacjentów z badania.

Badanie <sup>1</sup>H MRS wykonywano metodą pojedynczego voxela, lokalizując VOI (*volume of interest*) w obrębie przyśrodkowej części płatów skroniowych, oddzielnie dla każdej ze stron, obejmując struktury tzw. formacji hipokampa (w mianownictwie anglosaskim *hippocampal formation*), na którą składają się hipokamp wraz z zakrętem zębatym, podkładką i korą śródwęchową. Umownie przyjęto podział na część przednią badanego obszaru (odnoszoną topograficznie w warstwie koronalnej do poziomu zęba obrotnika - Rycina 1) i część tylną

(w warstwie koronalnej punkt odniesienia stanowił początek odejścia konarów środkowych mózdzku od mostu – Rycina 2). Przy zmniejszonej objętości struktur formacji hipokampa obejmowano w VOI przylegające przestrzenie płynowe (t.j. róg skroniowy komory bocznej, część boczną szczeliny poprzecznej). Dokonywano ewentualnej korekty położenia VOI na poszczególnych przekrojach czołowych i w płaszczyźnie aksjalnej, zwracając uwagę, aby w obręb badanego obszaru nie weszły struktury kostne piramid kości skroniowych. Dla wszystkich lokalizacji wielkość VOI wynosiła ok. 1,5 x 1,5 x 1,5 cm.

Badanie  $^1\text{H}$  MRS przeprowadzono metodą pojedynczego voxela w sekwencji PRESS. W technice tej stosowano rutynowe sekwencje 3 impulsów RF 90, 180, 180 stopni oraz podwójnego impulsu crusher. Badanie poprzedzone było zautomatyzowanym ujednoczeniem pola w zakresie całego mózgowia (*total shimming*) oraz w obrębie badanej próbki (*local shimming*). Wytlumienia sygnału wody dokonano za pomocą metody MOIST. Widma rejestrowano przy następujących parametrach badania: TE=35 ms, TR=1500 ms, thickness=15 mm, signal averages=192.

Przyporządkowanie linii rezonansowych poszczególnych metabolitów przeprowadzono względem sygnału N-acetyloasparginianu, dla którego przyjęto przesunięcie chemiczne równe 2,0 ppm. Do obróbki widm zastosowano oprogramowanie firmy Marconi dostępne w pakiecie do badania MRS. W wybranych przypadkach korekcję fazy wykonywano ręcznie dla podtrzymania maksymalnie symetrycznego sygnału rezidualnej wody i zachowania właściwej linii bazowej.

Analizowano względne stosunki stężeń (WSS) poszczególnych metabolitów takich jak N-acetyloasparginian (NAA), cholina (Cho) i mioinozytol (ml) w odniesieniu do sygnału nie tłumionej wody, przyjmując jego poziom za wewnętrzny standard badania

#### Analiza statystyczna

Ocenę statystyczną przeprowadzono przy pomocy programu Statistica for Windows 6.0. Analizie poddano wyniki z poszczególnych VOI, zlokalizowanych w czterech punktach pomiarowych (przednia i tylna część prawej

i lewej formacji hipokampa) wyrażone względny stosunkiem stężeń metabolitów. Porównywano średnie wyniki WSS osób z grupy badanej w stosunku do grupy kontrolnej w poszczególnych lokalizacjach oraz analizowano wewnątrzgrupowe różnice wyników w zależności od miejsca pomiaru (strona prawa vs lewa oraz przód vs tył). Ocenę różnic WSS pomiędzy czterema obszarami pomiaru przeprowadzono testem nieparametrycznym Mann-Whitney'a. Za progowy poziom istotności statystycznej przyjęto wartość  $p < 0.05$ .

#### Wyniki

W przebadanej populacji osób z MCI stwierdziliśmy wyższe średnie wartości ml/H<sub>2</sub>O we wszystkich czterech punktach pomiarowych w odniesieniu do równowiekowej grupy kontrolnej bez zaburzeń poznawczych. Statystycznie znaczne różnice WSS tego metabolitu pomiędzy obiema grupami odnotowano w przedniej części lewej formacji hipokampa.

Analizując średnie wartości stosunku Cho/H<sub>2</sub>O w obu grupach, stwierdzono jego wyższy poziom u pacjentów z MCI w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. Różnice te występowały we wszystkich badanych lokalizacjach, przy czym zależności statystycznie znaczne odnotowano dla pomiarów w tylnej części formacji hipokampa po stronie prawej.

Nie wykazano statystycznie znacznych różnic średnich wartości WSS NAA/H<sub>2</sub>O pomiędzy osobami z grupy kontrolnej i badanej.

Dokonując wewnątrzgrupowej analizy średnich wartości WSS poszczególnych metabolitów w zależności od strony pomiaru, w obu badanych populacjach nie wykazano istotnych tendencji do lateralizacji. Nie stwierdzono również statystycznie znacznych różnic pomiędzy pomiarami w przedniej i tylnej części badanego obszaru zarówno w grupie pacjentów z MCI, jak i wśród osób bez zaburzeń poznawczych.

Średnie wartości stosunków stężeń, odchylenia standardowe oraz istotność statystyczną dla wyników uzyskanych w poszczególnych lokalizacjach w obu badanych grupach przedstawia tabela 2.

**Table 2.** Comparison of mean values of NAA/H<sub>2</sub>O, ml/H<sub>2</sub>O and Cho/H<sub>2</sub>O ratios between MCI patients and control group, depending on measurement s localization: RA – right anterior, RP – right posterior, LA – left anterior, LP – left posterior.

**Tabela 2.** Porównanie średnich wartości NAA/H<sub>2</sub>O, ml/H<sub>2</sub>O i Cho/H<sub>2</sub>O w grupie osób z MCI i kontrolnej, w zależności od lokalizacji pomiaru. RA – przednia część po stronie prawej, RP – tylna część po stronie prawej, LA – przednia część po stronie lewej, LP – tylna część po stronie lewej.

	NAA/H <sub>2</sub> O		ml/H <sub>2</sub> O		Cho/H <sub>2</sub> O	
	MCI (+/- SD) n=30	Contr (+/- SD) n=15	MCI (+/- SD) n=30	Contr (+/- SD) n=15	MCI (+/- SD) n=30	Contr (+/- SD) n=15
RA	0,45 (0,1)	0,43 (0,09)	0,34 (0,25)	0,28 (0,09)	0,39 (0,2)	0,28 (0,08)
RP	0,54 (0,17)	0,52 (0,15)	0,31 (0,11)	0,24 (0,11)	0,36 (0,17)*	0,27 (0,06)
LA	0,42 (0,13)	0,40 (0,09)	0,37 (0,26)*	0,19 (0,11)	0,42 (0,3)	0,29 (0,12)
LP	0,37 (0,25)	0,26 (0,08)	0,47 (0,11)	0,40 (0,09)	0,38 (0,24)	0,35 (0,08)

SD – standard deviation

SD – odchylenia standardowe

\*  $p < 0,05$



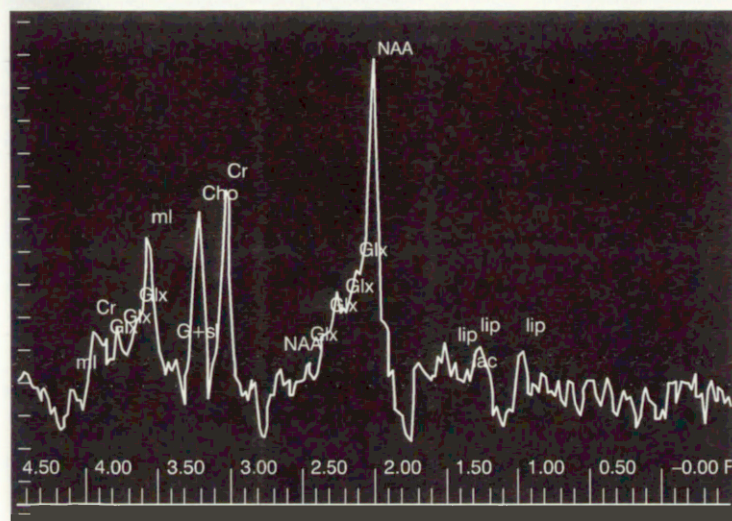


Figure 3. An example of proton MRS spectrum obtained from hippocampal formation in a control subject. TE=35 ms, TR=1500 ms, thickness=15 mm, signal averages=192

Rycina 3. Przykładowe widmo <sup>1</sup>H MRS z formacji hipokampa u osoby z grupy kontrolnej. TE=35 ms, TR=1500 ms, signal averages=192

#### Omówienie wyników

Protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego (proton magnetic resonance spectroscopy – <sup>1</sup>H MRS) umożliwia przeprowadzenie *in vivo* nieinwazyjnej oceny stopnia zaburzeń biochemicznych w określonej objętości badanej tkanki (VOI), a także monitorowanie zmian tych zaburzeń w przebiegu choroby i jej leczenia. Zastosowana przez nas metoda, przy opisanych parametrach badania <sup>1</sup>H MRS, pozwoliła na uzyskanie satysfakcjonującej jakości widm spektroskopowych w obu badanych grupach, umożliwiając ich wiarygodną ocenę (Rycina 3 i 4).

Podstawowe znaczenie w diagnostyce spektroskopii MR ma fakt, iż prawidłowe tkanki charakteryzują się stałym obrazem widma protonowego, a zmiany stężenia poszczególnych metabolitów mogą być traktowane jako odzwierciedlenie określonych przemian biochemicznych. Liczne badania cytologiczne i histochemiczne pozwoliły ustalić związek niektórych substancji chemicznych ze ściśle określonymi strukturami wewnątrzkomórkowymi bądź procesami biochemicznymi – zarówno fizjologicznymi, jak i patologicznymi.

#### Zmiany średnich wartości ml/H<sub>2</sub>O u osób z MCI

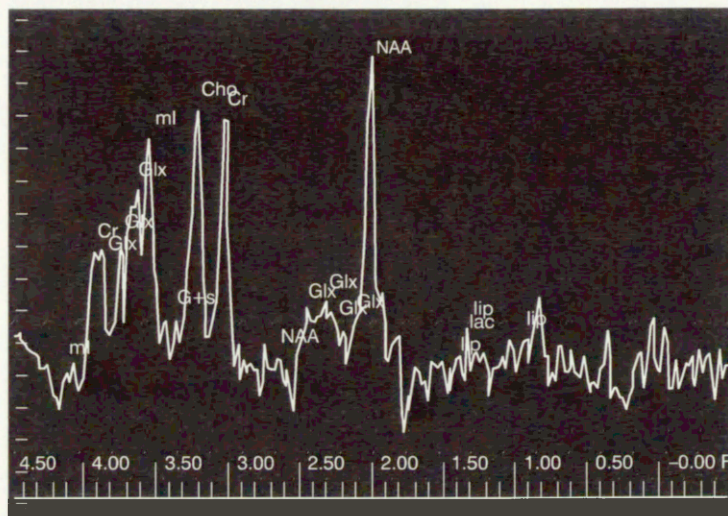
W badanej przez nas populacji osób z rozpoznaniem MCI stwierdziliśmy wyższe średnie wartości WSS ml/H<sub>2</sub>O we wszystkich czterech punktach pomiarowych, w porównaniu do równowiekowej grupy kontrolnej. Uzyskane przez nas wyniki pozostają w zgodzie z wcześniejszymi doniesieniami literaturowymi [20,21,27] i wydają się potwierdzać związek nieprawidłowego metabolizmu mioinozytolu z rozwojem zaburzeń funkcji poznawczych i ich konwersją do otępienia. Dokładna rola ml w etiopatogenezie wymienionych schorzeń pozostaje niejasna. Najczęściej podwyższony poziom tego metabolitu w strukturach układu limbicznego u osób z zaburzeniami

funkcji poznawczych lub otępieniem wiązany jest z regionalnym nasileniem procesów gliozy. Za teorią tą przemawia występowanie wyraźnie wyższych stężeń ml w komórkach gleju w porównaniu do poziomów stwierdzanych w neurocytach, stąd też mioinozytol określany bywa mianem wskaźnika astrocytarnego [28].

Istnieje także teoria nadmiernego wychwytu komórkowego mioinozytolu u osób zagrożonych wystąpieniem demencji, będąca wynikiem dysfunkcji osmoregulatora Na/ml. Badania dorosłych z zespołem Downa, stanowiących szczególną pod względem klinicznym grupę osób z niemal 100% ryzykiem rozwoju otępienia przypominającego chorobę Alzheimera, wykazały w mózgach tych pacjentów ponad 50% wzrost poziomu mioinozytolu z wiekiem, w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej [29]. Autorzy tłumaczą to zjawisko zwiększoną aktywności transportera sodowo-mioinozytolowego, wynikającą z istnienia w komórkach osób dorosłych z zespołem Downa dodatkowego chromosomu 21, zawierającego gen kodujący białko tego nośnika.

Mimo nie do końca jasnej funkcji mioinozytolu w rozwoju otępienia, większość doniesień zgodnie potwierdza, że podwyższenie jego stężenia w strukturach układu limbicznego u osób z amnestycznym MCI i wczesną fazą AD, wyprzedza w czasie wystąpienie zaburzeń poziomu innych związków [27,30,31]. W naszym materiale najbardziej znamiennej statystycznie różnicę średnich wartości ml/H<sub>2</sub>O pomiędzy osobami z MCI i grupy kontrolnej odnotowano w zakresie przedniej części lewej formacji hipokampa (Rycina 5), co może być związane z opisywanym w niektórych przypadkach wcześniejszym objęciem procesem chorobowym struktur lewego hipokampa w początkowych fazach AD.

Badania spektroskopowe w zakresie tylnej części zakrętu obręczy [30] wykazały, że stosunek ml/Cr jest czynnikiem



**Figure 4.** An example of proton MRS spectrum obtained from hippocampal formation in MCI patient. TE=35 ms, TR=1500 ms, thickness=15 mm, signal averages=192

**Rycina 4.** Przykładowe widmo  $^1\text{H}$  MRS z formacji hipokampa u osoby z MCI. TE=35 ms, TR=1500 ms, signal averages=192

o największej sile dyskryminacyjnej w różnicowaniu pacjentów z MCI i osób starszych bez zaburzeń poznawczych.

#### Zmiany średnich wartości NAA/ $\text{H}_2\text{O}$ u osób z MCI

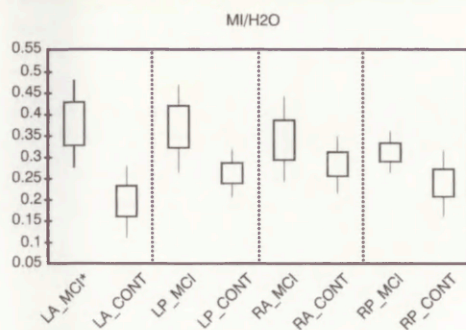
N-acetyloasparginian uznawany jest powszechnie za marker neuronalny, jako że występuje prawie wyłącznie w dojrzałych komórkach nerwowych. Istnieje wiele doniesień potwierdzających obniżanie się z wiekiem poziomu NAA w poszczególnych rejonach mózgowia [31,20], interpretowane nie tylko jako efekt postępującego spadku ilości neuronów, ale także wyraz ich dysfunkcji. Niekwestionowane wydaje się również obniżenie stężenia NAA w objętych zanikiem strukturach układu limbicznego u osób z AD oraz odwrotna korelacja poziomu tego metabolitu ze stopniem otępienia [18,19]. Przeprowadzone przez grupę z Rochester badania  $^1\text{H}$  MRS w tylnej części zakrętu obręczy u osób z MCI nie wykazały jednak statystycznie istotnych różnic w poziomie NAA w stosunku do grupy kontrolnej [21]. W naszym materiale, dokonując pomiarów w obrębie formacji hipokampa, również nie stwierdziliśmy takich zależności (Rycina 6). Co więcej, średnie wartości WSS NAA/ $\text{H}_2\text{O}$  w poszczególnych lokalizacjach, wykazywały bardzo niewielkie różnice pomiędzy grupą badaną i kontrolną. Struktury hipokampa uznawane są powszechnie za rejon najwcześniej dotknięty patologią w AD, stąd wydaje się, iż brak obniżenia poziomu NAA w tej lokalizacji u osób z MCI można interpretować jako potwierdzenie przytoczonej powyżej teorii „sukcesywnych” zaburzeń metabolicznych w rozwoju demencji, według której zmiany poziomu mioinozytolu poprzedzają spadek stężenia NAA.

#### Zmiany średnich wartości Cho/ $\text{H}_2\text{O}$ u osób z MCI

W naszym materiale zaobserwowaliśmy tendencję do wyższych wartości Cho/ $\text{H}_2\text{O}$  w obrębie obu formacji hipokampa u osób z MCI, przy czym pomiar w tylnej części

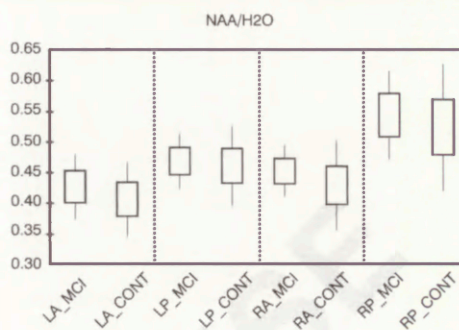
badanego obszaru po stronie prawej wykazywał zależność statystycznie znamioną (Rycina 7). Rola choliney w rozwoju otępienia nie jest do końca wyjaśniona i istnieją rozbieżności w piśmiennictwie na temat zmian jej stężenia w chorobie Alzheimera. Większość badaczy wykazuje jednakże wzrost poziomu związków cholinowych postępujący z wiekiem, jak i wyższe ich stężenia u osób z AD [19,29,32] sugerując, że wyniki te mogą być odzwierciedleniem zarówno samego starzenia się mózgu, jak i patologii związanej z toczącą się chorobą zwyrodnieniową („age and disease effect”). Ze względu na stwierdzone wyższe stężenia związków cholinowych w komórkach glejowych w porównaniu z ich poziomem w neurocytach, wzrost WSS Cho/ $\text{H}_2\text{O}$  w formacji hipokampa u pacjentów z MCI można próbować interpretować jako wyraz nasilonej gliozy w strukturach układu limbicznego u osób w przedklinicznym stadium otępienia. Należy jednak pamiętać, że ze względu na fakt, iż nie jest do końca wyjaśnione, które z metabolitów choliney (fosfocholina, fosfatydylocholina, glicerofosfocholina czy acetylocholina) są w głównej mierze odpowiedzialne za powstanie pików Cho w  $^1\text{H}$  MRS, wahania jego wielkości mogą wynikać zarówno z zaburzenia wzajemnych proporcji wymienionych związków, jak i z łącznej zmiany ich ilości.

Uzyskane przez nas wstępne wyniki badania  $^1\text{H}$  MRS w obrębie formacji hipokampa u osób z MCI, wykazują korelację z wcześniej opisywanymi zaburzeniami metabolicznymi w tym rejonie mózgowia u pacjentów z łagodną fazą choroby Alzheimera oraz ze stosunkowo nielicznymi doniesieniami na temat  $^1\text{H}$  MRS w innych strukturach układu limbicznego u osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi. Ze względu na przebadanie w naszym materiale stosunkowo niedużej grupy pacjentów, nie można było przeprowadzić wieloróżnicowej analizy statystycznej, dlatego też niewielka ilość statystycznie znamionnych różnic w uzyskanych wynikach, nie musi świadczyć o tym, że takich zależności w badanych



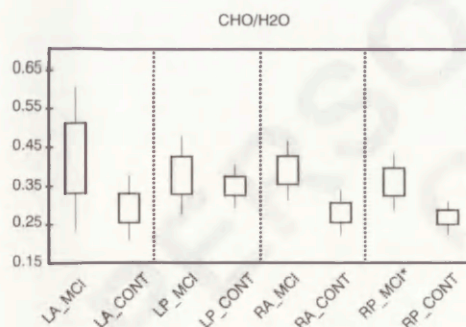
**Figure 5.** Standard error and +/-95% confidence of mI/H<sub>2</sub>O ratios in MCI patients and control group, depending on measurement's localization: RA – right anterior, RP – right posterior, LA – left anterior, LP – left posterior.  
\* p<0.05

**Rycina 5.** Błąd standardowy i przedziały ufności (+/- 95%) uzyskanych wyników WSS mI/H<sub>2</sub>O w grupie osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (MCI) i kontrolnej (cont) w poszczególnych lokalizacjach: RA – przednia część po stronie prawej, RP – tylna część po stronie prawej, LA – przednia część po stronie lewej, LP – tylna część po stronie lewej.  
\*p<0,05



**Figure 6.** Standard error and +/-95% confidence of NAA/H<sub>2</sub>O ratios in MCI patients and control group, depending on measurement's localization: RA – right anterior, RP – right posterior, LA – left anterior, LP – left posterior.

**Rycina 6.** Błąd standardowy i przedziały ufności (+/- 95%) uzyskanych wyników WSS NAA/H<sub>2</sub>O w grupie osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (MCI) i kontrolnej (cont) w poszczególnych lokalizacjach: RA – przednia część po stronie prawej, RP – tylna część po stronie prawej, LA – przednia część po stronie lewej, LP – tylna część po stronie lewej.



**Rycina 7.** Błąd standardowy i przedziały ufności (+/- 95%) uzyskanych wyników WSS Cho/H<sub>2</sub>O w grupie osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (MCI) i kontrolnej (cont) w poszczególnych lokalizacjach: RA – przednia część po stronie prawej, RP – tylna część po stronie prawej, LA – przednia część po stronie lewej, LP – tylna część po stronie lewej.  
\* p<0,05

**Figure 7.** Standard error and +/-95% confidence of Cho/H<sub>2</sub>O ratios in MCI patients and control group, depending on measurement's localization: RA – right anterior, RP – right posterior, LA – left anterior, LP – left posterior.  
\* p<0.05

populacjach nie ma. Nasze doniesienie ma charakter wstępny, z docelowym założeniem przebadania większej ilości osób, w tym rozszerzenia grupy kontrolnej o osoby młode, celem wykazania związanych z wiekiem zmian metabolicznych w obrębie przyśrodkowych części płatów skroniowych.

Na częściowe nakładanie się (*overlap*) średnich wartości stosunków stężeń poszczególnych metabolitów (a tym samym na brak zależności statystycznie znamiennej) u pacjentów z MCI i zdrowych starszych osób bez zaburzeń poznawczych może mieć wpływ kilka czynników. Teoria „poznawczego continuum”, lokalizująca łagodne zaburzenia poznawcze pomiędzy normalnym (korzystnym) starzeniem się i otępieniem, uznając MCI za stan z pogranicza patologii, z samej swojej definicji dopuszcza „płynne” przejście jednego stanu w drugi. Pociąga to za sobą możliwość zaklasyfikowania do grupy kontrolnej osób bez deficytów funkcji poznawczych w chwili badania, u których stwierdza się jednak zmiany metaboliczne w strukturach układu limbicznego mogące doprowadzić do wystąpienia zespołu łagodnych zaburzeń poznawczych. Teoria ta znajduje potwierdzenie w prowadzonych badaniach prospektywnych [23] na tej samej populacji pacjentów. Kantarci i wsp. przy ponownym badaniu neuropsychologicznym, po średnim okresie 17 m-cy, u 5 z 72 osób zakwalifikowanych wcześniej do grupy kontrolnej rozpoznali MCI. Poza tym – jak wspomniano we wstępie – pacjenci z zespołem łagodnych zaburzeń poznawczych stanowią heterogenną klinicznie grupę i nie we wszystkich przypadkach MCI obserwuje się konwersję do otępienia, tym samym badane struktury oun osób z tym rozpoznaniem nie muszą wykazywać zmian typowych dla wczesnych postaci AD. Czasami stopień deficytów w sferze poznawczej pozostaje stabilny lub nawet może ulec poprawie, a u części pacjentów z MCI może dojść do rozwoju innych niż AD postaci otępienia. Co więcej, istnieje przypuszczenie, że poszczególne postaci otępienia poprzedzać może zespół specyficznych prodromalnych objawów składających się na określony typ MCI.

Zastosowana przez nas metoda badawcza ma również pewne ograniczenia, które mogły wpłynąć na uzyskane

wyniki i ich interpretację. Ze względu na skomplikowany przestrzenny kształt formacji hipokampa (uznawanego za region najwcześniej objęty patologią w rozwoju otępienia) oraz jego względnie małe rozmiary, w obręb naszego VOI (*volume of interest*) weszły również inne, „pozahipokampowe”, struktury tkankowe (m.in. zakręt przyhipokampowy, część ciała migdałowatego), co na zasadzie efektu objętościowego mogło wpłynąć na częściowe zafałszowanie uzyskanych wyników [33,34]. Z drugiej strony, struktury te należą także do układu limbicznego i wykazują obecność zmian patologicznych w następnych okresach choroby. Wg literaturowych doniesień włączenie w obręb VOI przylegających przestrzeni płynowych (róg skroniowy komory bocznej, część boczna szczeliny poprzecznej) nie powinno wpłynąć na wiarygodność wyników. Część badaczy uważa, iż – alternatywna dla SVS (*Single Voxel Spectroscopy*) – metoda obrazowania przesunięcia chemicznego (*Chemical Shift Imaging – CSI*) pozwalająca na rejestrację widma z wielu sąsiadujących woxeli wybranego obszaru, jest lepsza dla oceny zaburzeń metabolicznych w obrębie struktur hipokampa, umożliwiając bardziej precyzyjne lokalizacyjne pomiary. Teoria ta nie znalazła jednak potwierdzenia w porównawczych badaniach z zastosowaniem obu metod na grupie pacjentów z padaczką skroniową [35].

#### Podsumowanie

Duża heterogenność kliniczna w grupie pacjentów z MCI oraz istotny *overlap* uzyskanych w obu grupach wyników WSS oznaczanych metabolitów, ogranicza możliwości zastosowania <sup>1</sup>H MRS w diagnostyce indywidualnych pacjentów z MCI. Badania z użyciem spektroskopii protonowej rezonansu magnetycznego dostarczają cennych przyżyciowych informacji na temat zaburzeń metabolicznych w określonych strukturach mózgowia u osób

zagrożonych rozwojem demencji. Wzrost poziomu inozytolu i choliny w obrębie formacji hipokampa może być wykładnikiem wczesnych zmian neurodegeneracyjnych prowadzących do wystąpienia deficytów poznawczych i/lub otępienia.

W pełni wiarygodnych danych na temat zaburzeń metabolicznych stwierdzanych w obrębie przyśrodkowych części płatów skroniowych u pacjentów z zespołem MCI poprzedzającym wystąpienie choroby Alzheimera może dostarczyć jedynie długoterminowe, prospektywne badanie przeprowadzone na większej grupie osób.

#### Wnioski

1. Spektroskopia protonowa rezonansu magnetycznego może być wartościową metodą diagnostyczną dostarczającą dodatkowych informacji o zaburzeniach metabolicznych w strukturach przyśrodkowej części płatów skroniowych u osób starszych z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi.
2. Zastosowana metoda spektroskopii protonowej MR pojedynczego woxela umożliwia, przy opisanych parametrach badania, uzyskanie satysfakcjonujących, powtarzalnych widm spektroskopowych z formacji hipokampa u osób starszych bez deficytów poznawczych oraz w grupie pacjentów z MCI, pozwalając na ich wiarygodną ocenę.
3. Istotnych, z klinicznego punktu widzenia, danych dotyczących zaburzeń metabolicznych w obrębie przyśrodkowych części płatów skroniowych u pacjentów z zespołem MCI poprzedzającym wystąpienie choroby Alzheimera może dostarczyć długoterminowe, prospektywne badanie przeprowadzone na większej ilości osób.

#### Piśmiennictwo

1. Petersen RG, Doody R, Kurz A et al: Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 2001; 58: 1985-92.
2. Petersen RC, Smith GE, Waring SC et al: Ageing, memory and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*, 1997; 9: 65-70.
3. Smith GE, Petersen RC, Parisi JE et al: Definition, course and outcome of mild cognitive impairment. *Ageing, Neuropsychol & Cognition* 1996; 3: 141-147.
4. Gabryelewicz T: Łagodne zaburzenia poznawcze. Rozpoznanie, różnicowanie, postępowanie. *Med Media*, Warszawa 2003.
5. Gabryelewicz T, Wasiak B: Łagodne zaburzenia poznawcze. *Psych Pol*, 2001; 4: 647-656.
6. Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)*, 1991; 82: 239-259.
7. Chetelat G, Baron JC: Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage*, Feb 2003; 18(2): 525-41.
8. Pantel J, Huger Dr, Kratz B et al: Structural cerebral changes in subjects with mild cognitive impairment. *Nervenarzt*, Sep 2002; 73(9): 845-50.
9. Jack CR, Petersen RC, Xu Y et al: Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology*, 1997; 49: 786-794.
10. Kordower JH, Chu Y, Stebbins GT et al: Loss and atrophy of layer II entorhinal cortex neurons in elderly people with mild cognitive impairment. *Ann Neurol*, 2001; 49: 202-213.
11. Du AT, Schuff N, Amend D et al: Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001; 71: 441-447.
12. Krasuski JS, Alexander GE, Horwitz B et al: Volumes of medial temporal lobe structures in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment (and in healthy controls). *Biol Psychiatry*, Jan 1998; 43(1): 60-8.
13. Celis P, Agneil A, Cardebat D: Age related cognitive decline: a clinical entity? A longitudinal study of cerebral blood flow and memory performance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997; 62: 601-8.
14. Berent S, Giordani B, Foster N: Neuropsychological function and cerebral glucose utilization in isolated memory impairment and Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res*, 1999; 33: 7-16.
15. Schuff N, Amend D, Ezekiel F et al: Changes of hippocampal N-acetyl aspartate and volume in Alzheimer's disease. A proton MR spectroscopic imaging and MRI study. *Neurology*, 1997; 49: 1513-1521.
16. Block W, Jessen F et al: Regional N-acetylaspartate reduction in the hippocampus detected with fast proton magnetic resonance spectroscopic imaging in patients with Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, May 2002; 59(5): 828-834.
17. Lazeyras F, Charles HC, Tupler LA et al: Metabolic brain mapping in Alzheimer's disease using proton magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatry Res*, May 1998; 82(2): 95-106.
18. Adalsteinsson E, Sullivan EV, Kleinmans N et al: Longitudinal decline of the neuronal marker N-acetyl aspartate in Alzheimer's disease. *Lancet*, May 2000; 355(9216): 1696-1697.
19. Pfefferbaum A, Adalsteinsson E, Spielman D et al: In vivo brain concentrations of N-acetyl compounds, creatine and choline in Alzheimer's disease. *Arch Gen Psychiatry*, Febr 1999; 56(2): 185-192.

10. Catani M, Cherubini A, Howard R et al: 1H-MR spectroscopy differentiates mild cognitive impairment from normal brain aging. *Neuroreport*, Aug 2001; 12(11): 2315-2317.
11. Kantarci K, Jack CR, Xu YC et al: Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a 1H MRS study. *Neurology* Jul 2000; 55(2): 210-217.
12. Kantarci K, Reynolds G, Petersen RC et al: Proton MR spectroscopy in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: comparison of 1.5 and 3 T. *Am J Neuroradiol*, May 2003; 24(5): 843-9.
13. Kantarci K, Smith GE, Ivnik RJ et al: 1H magnetic resonance spectroscopy, cognitive function, and apolipoprotein E genotype in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J International Neuropsychological Society*, 2002; 8: 934-942.
14. Urbanik A: Ocena procesu starzenia się mózgu metodą protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego. Rozprawa habilitacyjna. Wydaw. Dęby Rogalińskie, Kraków 2002.
15. Castillo M, Smith JK, Kwock L: Proton MR spectroscopy in patients with acute temporal seizures. *Am J Neuroradiol*, Jan 2001; 22: 152-157.
16. Park Sun-Won, Chang Kee-Hyun et al: Lateralizing ability of single-voxel proton MR spectroscopy in hippocampal sclerosis: comparison with MR imaging and positron emission tomography. *Am J Neuroradiol*, Apr 2001; 22: 625-631.
17. Chantal S, Labelle M, Bouchard R et al: Correlation of regional proton magnetic resonance spectroscopic metabolic changes with cognitive deficits in mild Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, June 2002; 59(6): 955-962.
18. Shunk TK, Muats RA, Gifford P et al: Probable Alzheimer's disease: diagnosis with proton MR spectroscopy. *Radiol*, 1995; 195: 65-72.
19. Huang W, Alexander GE, Daly EM et al: High brain myo-inositol levels in the prodementia phase of Alzheimer's disease in adults with Down's syndrome: a 1H MRS study. *Am J Psychiatry*, Dec 1999; 156(12): 1879-1886.
20. Kantarci K, Xu Y-Ch, Shiung MM et al: Comparative diagnostic utility of different MR modalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2002; 14: 198-207.
21. Ross BD, Bluml S, Cowan R: In vivo spectroscopy of human dementia. *Neuroimaging Clin N Am*, 1998; 8: 809-822.
22. Angelle E, Bonmartin A et al: Regional differences and metabolic changes in normal aging of the human brain: proton MR spectroscopic study. *Am J Neuroradiol*, Jan 2001; 22: 119-127.
23. Pieniżek P, Sokół M, Walecki J et al: Metodyka badań 1H MRS pojedynczego voxela ludzkiego mózgu in vivo. *Diagnostyka Obrazowa*, 2002 (1): 13-17.
24. Walecki J: *Neuroradiologia*. Oświata UN-O, Warszawa 2000. wyd. 1.
25. Hsu Yuan-Yu, Chiang Chen et al: Proton MR spectroscopy in patients with complex partial seizures: single-voxel spectroscopy versus chemical-shift imaging. *Am J Neuroradiol*, Apr 1999; 20: 643-651.



## **Publikacja 5**





**Original Research Article**

**Dementia**  
and Geriatric  
Cognitive Disorders

*Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;16:64-70  
DOI: 10.1159/000070677

Accepted: November 17, 2002

---

## **Homocysteine, Apolipoprotein E and Methylenetetrahydrofolate Reductase in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment**

D. Religa<sup>a,b</sup> M. Styczynska<sup>a</sup> B. Peplonska<sup>a</sup> T. Gabryelewicz<sup>a</sup> A. Pfeffer<sup>a</sup>  
M. Chodakowska<sup>a</sup> E. Luczywek<sup>a</sup> B. Wasiake<sup>a</sup> K. Stepień<sup>c</sup> M. Golebiowski<sup>a</sup>  
B. Winblad<sup>b</sup> M. Barcikowska<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Neurodegenerative Disorders, Medical Research Centre, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland; <sup>b</sup>Department of Clinical Neuroscience, Occupational Therapy and Elderly Care Research, Karolinska Institute, Huddinge, Sweden; <sup>c</sup>Central Laboratory, CSK/MSWiA, Warsaw, Poland

### **Key Words**

Alzheimer's disease · Hyperhomocysteinaemia · Mild cognitive impairment · Methylenetetrahydrofolate reductase · Apolipoprotein E

### **Abstract**

**Background:** Alzheimer's disease (AD) is the most common dementia disorder in elderly people. Currently, the only known genetic factor associated with the development of sporadic AD is the apolipoprotein E (ApoE) 4 allele. There is a need to identify other environmental and genetic risk factors that could modulate the risk of developing sporadic AD. **Objective:** To analyse the correlation between the ApoE and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism and plasma

homocysteine levels and vitamins (B<sub>12</sub> and folic acid) concentrations in serum from patients with AD and mild cognitive impairment (MCI) as compared with control group. **Methods:** The study was carried out in 99 AD patients, 98 subjects with MCI and 100 healthy subjects. Diagnosis of probable AD was made according to the NINCDS-ADRDA and DSM-IV criteria. The following factors were analysed: age, gender, duration of disease, concentration of plasma total homocysteine, folic acid and vitamin B<sub>12</sub> in the serum and the polymorphism of MTHFR and ApoE genes. The results obtained were analysed by multivariate analysis of regression. **Results:** We found that plasma total homocysteine is increased in AD patients ( $p < 0.0001$ ) and depended on the MTHFR T/T genotype in the presence of low folate levels ( $p < 0.05$ ). The increased frequency of ApoE4 allele in the AD population was independent of homocysteine, folic acid and vitamin B<sub>12</sub> levels and MTHFR status. **Conclusions:** We conclude that the concentration of plasma total homocysteine is increased in AD patients. This may be associated with the T/T genotype in the MTHFR gene; however, the distribution of the MTHFR C677T polymorphism in the Polish population does not differ in AD and controls.

Copyright © 2003 S. Karger AG, Basel

**Contributors:** D.R. and M.S. planned the study and designed the protocol. M.S., M.B., A.P., M.G. and E.L. examined the patients. D.R. and B.P. performed the PCR, D.R., M.C. and B.W. recruited and screened the control group, K.S. performed the homocysteine assays, T.G. and A.P. recruited the MCI group, and M.B. and B.W. supervised the study. All authors contributed to writing the paper.

**KARGER**

Fax +41 61 306 12 34  
E-Mail karger@karger.ch  
www.karger.com

© 2003 S. Karger AG, Basel  
1420-8008/03/0162-0064\$19.50/0

Accessible online at:  
www.karger.com/dem

Dorota Religa, MD  
Neurotec, Novum, KFC, Plan 4  
SE-141 86 Huddinge (Sweden)  
Tel. +46 8 585 83 777, Fax +46 8 585 83 880  
E-Mail Dorota.Religa@neurotec.ki.se

## Introduction

Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia in the Western world. The prevalence of AD ranges from 5–10% in people older than 65 years, up to 15–20% in the 80- to 90-year-old population. Early-onset AD occurs before 65 years, whereas it is termed late-onset AD, if the disease occurs after the age of 65. The major genetic risk factor associated with late-onset AD is polymorphism in the apolipoprotein E (ApoE) gene [1, 2]. The gene for ApoE is located on chromosome 19 and its variant ApoE4 increases the risk for development of AD. Homozygotes for ApoE4 are more prone to develop AD than heterozygotes. The onset of AD occurs earlier for ApoE4 allele carriers than for the normal population. [2]. However, the ApoE4 allele alone is not sufficient to develop AD; thus, other risk factors must be involved. Potential candidates may be increased homocysteine levels [3] and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism [4].

5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR, EC 1.7.99.5) is a major enzyme involved in folate-dependent regulation of homocysteine concentrations in humans. There are several different MTHFR mutations that cause severe homocysteinuria or moderate or mild hyperhomocysteinemia. The MTHFR gene has been mapped to chromosome 1p36.3 [5]. The most frequent mutation of the MTHFR gene C677T rendering the MTHFR enzyme thermolabile is linked to moderate hyperhomocysteinemia [6]. Moderate hyperhomocysteinemia is a risk factor for several disorders, such as cardiovascular pathology and stroke [7, 8]. Homocysteine levels correlate inversely with cognitive performance [9]. It has been postulated that hyperhomocysteinemia elevated the risk of mild cognitive impairment (MCI) and dementia of both vascular and Alzheimer type [10–20]. The most recent study showed that an increase in plasma homocysteine is an independent risk factor for the development of AD [3].

A subgroup of aged people develops MCI, which has recently been recognized as the precursor to dementia, especially AD. MCI has been considered to associate with a 10-fold risk for developing dementia and a 4-fold risk of evolving towards AD [21]. A longitudinal performance study has demonstrated that subjects with MCI declined at a rate greater (10–15% per year) than that of the controls (1–2%), but less rapidly than patients with mild AD [22]. Moreover, MCI sufferers carrying the ApoE4 allele are more likely to progress to AD than non-carriers [23]. Subjects with MCI diagnosis appear to constitute a clinical

entity that can be characterized for treatment interventions. It is therefore important to identify other genetic and environmental factors that modulate the progression from MCI to AD.

The aim of this study was to examine the relationship between plasma total homocysteine (tHcy) levels and vitamin status and to identify the genetic status of the ApoE and MTHFR polymorphisms in a population of Polish AD patients, MCI group and age-matched controls.

## Materials and Methods

AD patients were diagnosed in an Alzheimer's Day Clinic of the Department of Neurodegenerative Disorders of Medical Research Centre, Polish Academy of Sciences in Warsaw, Poland. All patients were examined by neurologists and psychiatrists and were given routine laboratory tests, CT scans and standard neuropsychological examinations. AD was diagnosed when subjects met the criteria of the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) for probable AD [24] and the DSM-IV criteria for dementia [25]. Blood samples were collected from the newly diagnosed patients with probable AD directly after diagnosis. The diagnosis of MCI was made by a panel of specialists, who reviewed all existing information, and used the diagnostic criteria of the Mayo Clinic Group [22] for the MCI with clinical dementia rating scores of 0.5 and global deterioration scale scores of 3. MCI subjects presented memory complaints, which were assessed by neuropsychologic tests although symptoms were not severe enough to fulfil the DSM-IV criteria for dementia [25, 26]. In all cases, the memory performance was 1.5 SD below age-matched control subjects. The control group was collected from cognitively intact elderly patients from surgery and internal medicine wards or the spouses of AD patients. The global cognitive functions were assessed using the Mini-Mental State Examination [27]. The mean value of the Mini-Mental State Examination was  $29 \pm 1$  for the control group. The research was conducted from March 2000 until December 2001. Written informed consent to participate in the study was obtained from all participants or their representatives. The local Ethics Committee for Medical Research approved the study.

### Blood Sampling and Laboratory Tests

Blood samples were collected from each participant after overnight fasting (12–14 h). Total DNA was isolated from blood leucocytes. All plasma specimens were stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  before homocysteine level determination. Total fasting homocysteine concentrations in blood plasma were measured with a fluorescence polarization assay (Abbott IMx Homocysteine Assay). Serum folate levels were determined using the Abbott Laboratories AxSYM Folate Reagent assay, and plasma vitamin B<sub>12</sub> by immunoassay. Normal ranges are: 4–12  $\mu\text{mol/l}$  for homocysteine, 5.3–14.4 ng/ml for folate and 157–1,059  $\mu\text{g/ml}$  for vitamin B<sub>12</sub>.

### MTHFR Genotype Determination

The MTHFR genotype was determined using polymerase chain reaction (PCR) performed in a Biometra UNO II Thermocycler with

**Table 1.** Descriptive statistics for the study groups

	Control group	Probable AD	MCI
n	100	99	98
Age, years	71.2±6.0	74.2±6.3	70.7±7.0
Homocysteine	14.43±4.48	18.03±9.94**	14.15±4.09
Folic acid	7.56±5.39	8.51±3.38	10.87±3.93
Vitamin B <sub>12</sub>	413.5±241.3	316.7±139.5*	386.3±158.7
Hypertention, %	41	42	44
Cardiovascular disease, %	47	46	43
Diabetes, %	10	10	8
Cardiac infarct, %	19	8	9
Stroke, %	3	2	4

The laboratory reference range for homocysteine is 4–12 µmol/l, for folate 5.3–14.4 ng/ml and for vitamin B<sub>12</sub> 157–1,059 pg/ml. Results are expressed in mean ± SD. \* p < 0.05, when AD are compared with controls and \*\* p < 0.0001, when AD are compared with MCI and controls.

**Table 2.** MTHFR C677T polymorphism: genotypes and corresponding allele frequencies in the AD, MCI and control group in the presence or absence of ApoE4 allele

Patients	n	Genotype			Allele frequency	
		CC	CT	TT	C	T
AD	99	53 (53.5)	38 (38.4)	8 (8.1)	0.727	0.273
AD (ApoE4+)	56	30	22	4	0.732	0.268
AD (ApoE4-)	43	23	16	4	0.721	0.279
Controls	100	55 (55)	38 (38)	7 (7)	0.740	0.260
Controls (ApoE4+)	21	13	6	2	0.762	0.238
Controls (ApoE4-)	79	42	32	5	0.734	0.266
MCI	98	47	45 (45.9)	6 (6.1)	0.709	0.291
MCI (ApoE4+)	27	13	13	1	0.722	0.278
MCI (ApoE4-)	71	34	32	5	0.704	0.296

Figures in parentheses are percentages.

primers described by Frost et al. [6]. The primers generated a 198-bp fragment. The MTHFR polymorphism, C>T, creates a *Hinf*I restriction site. When a C-to-T substitution is present, the restriction enzyme *Hinf*I digests the 198-bp fragment into a 175-bp and a 23-bp fragment. These fragments were detected by agarose gel electrophoresis.

#### ApoE Genotype Determination

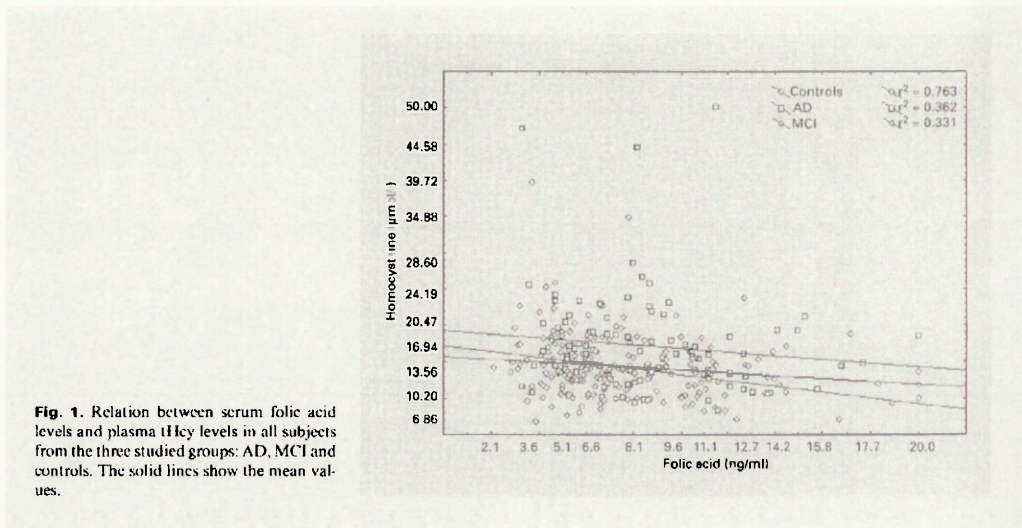
ApoE genotyping was performed blind to clinical diagnosis using a slightly modified method of restriction genotyping as described by Chapman et al. [28]. DNA was extracted from leucocytes and then amplified by PCR in a Biometra UNO II Thermocycler. PCR amplification products were digested for 3 h at 37°C with restriction enzymes *Afl*III and *Hae*III. The resulting fragments were separated by agarose gel electrophoresis, stained with ethidium bromide and visualized by UV illumination.

#### Statistics

Analysis of regression and ANOVA followed by post hoc Newman-Keuls tests were used to analyse the results of these studies. Statistical analyses were performed with Statistica (release 5.5, Statsoft Inc., Tulsa, Okla., USA).

#### Results

The demographic characteristics of the analysed groups are shown in table 1. The mean plasma tHcy levels were significantly higher in patients with AD (18.03 ± 10.8) than in controls (14.43 ± 4.48; p < 0.0001) and MCI (14.15 ± 4.09; p < 0.0001; fig. 1). There was no difference



**Fig. 1.** Relation between serum folic acid levels and plasma tHcy levels in all subjects from the three studied groups: AD, MCI and controls. The solid lines show the mean values.

in plasma tHcy levels between MCI and controls. The distribution of ApoE4 allele was significantly higher in the AD population ( $p < 0.0001$ ) than in controls and MCI ( $p < 0.0001$ ). The frequency of ApoE4 allele in the MCI group was higher than in controls, but did not reach significance ( $p = 0.1$ ).

Plasma tHcy levels were the same in both ApoE4 carriers and ApoE4 non-carriers in all three study groups (data not shown).

There were no significant differences in the frequencies of the T/T genotype or T allele among AD, MCI and cognitively intact elderly people. The distribution of the ApoE4 allele and MTHFR C677T alleles and their relationships are shown in table 2. In the presence of low folate levels, plasma tHcy was significantly higher in persons with the TT genotype than in those with the CC ( $p < 0.05$ ) or CT ( $p < 0.05$ ) genotypes in all three groups analysed (fig. 2).

### Discussion

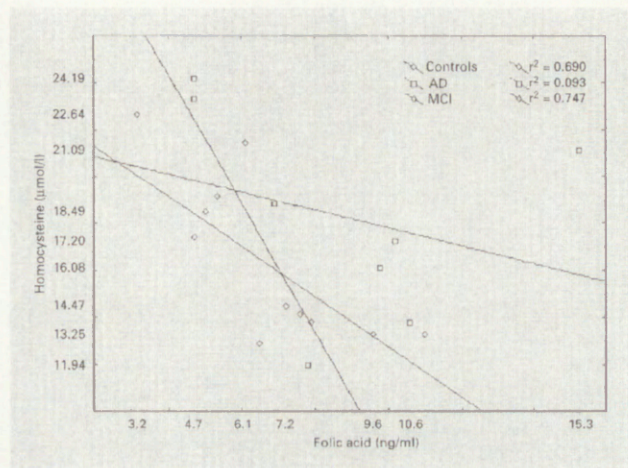
Our data show that patients with AD have higher levels of plasma tHcy. Plasma normally contains a small amount of homocysteine, averaging  $10 \mu\text{mol/l}$ , due to the cellular homocysteine export mechanism. The level of homocysteine increases with age, but in our study, the

increase was higher in AD patients than in MCI and controls ( $p < 0.0001$ ). As expected, we found that ApoE4 allele is more frequent in AD patients than in MCI and controls ( $p < 0.0001$ ). There is no correlation between the ApoE4 allele and homocysteine levels, thus homocysteine seems to be an independent risk factor for developing AD.

There are cross-population differences in the frequencies of MTHFR genotype, ranging from less than 1 to 21% of homozygotes (T/T) [29]. The distribution of the T allele of the C677T MTHFR polymorphism in the AD, MCI and control groups in the Polish population are shown in table 2. We found no differences in T allele frequencies between the AD (8.1%), MCI (6.1%) and control groups (7%) in the Polish population.

The crucial question remains whether the observed associations in homocysteine level are a cause or consequence of the disease. Hyperhomocysteinaemia is common in the elderly demented population and some investigators claim that this is probably a secondary phenomenon in most cases [20]. Our study clearly shows that an increased plasma homocysteine level is an independent risk factor for development of AD, which is consistent with most recent findings from the Framingham Study [3]. Plasma homocysteine was shown as a sensitive marker for tissue deficiency of both cobalamins and folates in a psychogeriatric population, despite the normal concentration of these two vitamins in the blood [30]. In our study,

**Fig. 2.** Relation between serum folic acid and plasma homocysteine in the subjects with the MTHFR TT genotype in the AD, MCI and control groups. The solid lines show the mean values.



we additionally found that the AD population had significantly lower levels of vitamin B<sub>12</sub> ( $p < 0.05$ ), which is in accordance with the finding from a study in the Swedish population [31].

Biochemical studies aimed at elucidating the role of homocysteine in the pathogenesis of AD have provided some possible mechanisms whereby homocysteine contributes to the development of AD. One possibility is that homocysteine has the potential to induce neuronal damage through overactivation of ionotropic glutamate receptors in susceptible populations of neurons [32, 33]. It has also been shown that homocysteine potentiates copper and amyloid- $\beta$  ( $A\beta$ ) peptide neurotoxicity independent of glutamate receptor activation [33]. Both pathways can be involved in the AD pathogenesis. In vivo studies using animal models of AD showed that deprivation of folate increases cellular DNA damage and hippocampal neurodegeneration [34]. The same study demonstrated that hippocampal neurons cultured without folate, or with added homocysteine, undergo elevated levels of apoptosis. This cell culture environment further rendered neurons vulnerable to the more neurotoxic form of  $A\beta_{1-42}$ , when  $A\beta$  was added. Kruman et al. [34] concluded that high homocysteine levels seem to interfere with the efforts of the cell to repair  $A\beta$ -induced oxidative damage of the DNA rather than acting in parallel with  $A\beta$  to damage neurons, or destroy DNA directly.

The clinical implications of our findings should be evaluated by studying the effects of lowering plasma homocysteine levels and cognitive performance. From the meta-analysis data of clinical trials, it was concluded that in Western populations, daily supplementation with both 0.5–5 mg folic acid and 0.5 mg vitamin B<sub>12</sub> would be expected to reduce blood homocysteine concentrations by 25–30% (for example, from about 12 to 8–9  $\mu\text{mol/l}$ ) [35]. Further, it was shown that homocysteine-lowering treatment with folic acid and vitamin B<sub>6</sub> in healthy siblings of patients with premature atherosclerotic disease is associated with a decreased risk of atherosclerotic coronary events [36]. In AD, small-scale investigations were performed which showed the benefit of folic acid supplementation in the prevention of dementia [37]. Large-scale randomized trials of such regimens in high-risk populations for developing dementia, such as MCI, are now needed to determine whether lowering blood homocysteine concentrations reduces the risk of AD. In the present study, plasma homocysteine levels in the MCI group as a whole were normal, but we should observe this group longer and check if MCI subjects with higher homocysteine levels will progress to AD more rapidly.

Moderate homocysteinaemia was found in subjects with the T/T genotype when the level of folic acid was low (fig. 2). These findings are characteristic for all three subject groups, suggesting that individuals having the T/T

genotype should obtain higher folate intake to minimize the risk of developing dementia. This can be achieved by a diet rich in fruit and vegetables or by direct supplementation. In some countries, not including Poland, a program of fortification of food with folic acid to prevent neural tube defects in babies was started, and in the near future, the risk of dementia in these countries can also be evaluated [38, 39].

In summary, we conclude that the concentration of plasma tHcy is increased in AD patients. This may be associated with the T/T genotype in the MTHFR; however, the distribution of the MTHFR C677T polymorphism in the Polish population does not differ in AD

patients and controls. Currently, no preventative treatment is recommended for MCI [40], but clinical trials regarding potential therapies are under way. As a continuation of our study, we plan to observe the MCI and AD groups and evaluate the effectiveness of homocysteine-lowering therapy for cognitive impairment.

#### Acknowledgments

The study was supported by a grant from the Polish Academy of Sciences (grant KBN No. 6 P05B 058 20) and by the Swedish Institute (New Visby Programme) for D.R. We acknowledge Dr. Mark Farmery and Dr. Jan Naslund for carefully reading the manuscript.

#### References

- Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH, Rosi BL, Gusella JF, Clapper-MacLachlan DR, Alberts MJ, et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:1467-1472.
- Corder FH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late-onset families. *Science* 1993;261:921-923.
- Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, Wilson PW, Wolf PA. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002;346:476-483.
- Regland B, Blennow K, Gergmard I, Koch-Schmidt AC, Gottfries CG. The role of the polymorphic genes apolipoprotein E and methylenetetrahydrofolate reductase in the development of dementia of the Alzheimer type. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:245-251.
- Goyette P, Sumner JS, Milos R, Duncan AM, Rosenblatt DS, Matthews RG, Rozen R. Human methylenetetrahydrofolate reductase: Isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nat Genet* 1994;7:195-200.
- Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJ, den Heijer M, Kluijtmans LA, van den Heuvel LP, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10:111-113.
- Perry JJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* 1995;346:1395-1398.
- Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, Ellison RC, Eckfeldt JH, Rosenberg IH, Selhub J, Rozen R. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation* 1996;93:7-9.
- Duthie SJ, Whalley LJ, Collins AR, Leaper S, Berger K, Deary IJ. Homocysteine, B vitamin status, and cognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2002;75:908-913.
- Bottiglieri T. Folate, vitamin B12, and neuropsychiatric disorders. *Nutr Rev* 1996;54:382-390.
- Nilsson K, Gustafson L, Faldt R, Andersson A, Brattstrom L, Lindgren A, Israelsson B, Hultberg B. Hyperhomocysteinemia - a common finding in a psychogeriatric population. *Eur J Clin Invest* 1996;26:853-859.
- Parnetti L, Bottiglieri T, Lowenthal D. Role of homocysteine in age-related vascular and non-vascular diseases. *Aging (Milano)* 1997;9:241-257.
- Clarke R, Smith AD, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998;55:1449-1455.
- Gottfries CG, Lehmann W, Regland B. Early diagnosis of cognitive impairment in the elderly with the focus on Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 1998;105:773-786.
- McCaddon A, Davies G, Hudson P, Tandy S, Cattell H. Total serum homocysteine in senile dementia of Alzheimer type. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13:235-239.
- Lehmann M, Gottfries CG, Regland B. Identification of cognitive impairment in the elderly: Homocysteine is an early marker. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:12-20.
- Miller JW. Homocysteine and Alzheimer's disease. *Nutr Rev* 1999;57:126-129.
- Nourhashemi F, Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Ghisolfi A, Ousset PJ, Grandjean H, Grand A, Pous J, Velin B, Albaredo JL. Alzheimer disease: Protective factors. *Am J Clin Nutr* 2000;71:643S-649S.
- Yoo JH, Choi GD, Kang SS. Pathogenicity of thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase for vascular dementia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1921-1925.
- Ventura P, Panini R, Verlato C, Scarpetta G, Salvetti G. Hyperhomocysteinemia and related factors in 600 hospitalized elderly subjects. *Metabolism* 2001;50:1466-1471.
- Small SA, Stern Y, Tang M, Mayeux R. Selective decline in memory function among healthy elderly. *Neurology* 1999;52:1392-1396.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-308.
- Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Scheidt DJ, Thibodeau SN, Kokmen E, Waring SC, Kurland LT. Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA* 1995;273:1274-1278.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ed 4. Washington, American Psychiatric Association, 1994.
- Gabryelewicz T, Wasiaik B. Mild cognitive impairment. *Psychiatr Pol* 2001;35:647-656.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mental state': A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:129-138.

- 28 Chapman J, Estupman J, Asherov A, Goldfarb LG: A simple and efficient method for apolipoprotein E genotype determination. *Neurology* 1996;46:1484-1485.
- 29 Stevenson RE, Schwartz CE, Du YZ, Adams MJ Jr: Differences in methylenetetrahydrofolate reductase genotype frequencies between Whites and Blacks. *Am J Hum Genet* 1997;60:229-230.
- 30 Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B: Plasma homocysteine is a sensitive marker for tissue deficiency of both cobalamins and folates in a psychogeriatric population. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:476-482.
- 31 Wang HX, Wahlén A, Basun H, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L: Vitamin B<sub>12</sub> and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;56:1188-1194.
- 32 Kim WK: S-nitrosation ameliorates homocysteine-induced neurotoxicity and calcium responses in primary culture of rat cortical neurons. *Neurosci Lett* 1999;265:99-102.
- 33 White AR, Huang X, Jobling MF, Barrow CJ, Beyreuther K, Masters CL, Bush AI, Cappai R: Homocysteine potentiates copper- and amyloid  $\beta$  peptide-mediated toxicity in primary neuronal cultures: Possible risk factors in the Alzheimer s-type neurodegenerative pathways. *J Neurochem* 2001;76:1509-1520.
- 34 Kruman, II, Kumaravel TS, Lohani A, Pedersen WA, Cutler RG, Kruman Y, Haughey N, Lee J, Evans M, Mattson MP: Folic acid deficiency and homocysteine impair DNA repair in hippocampal neurons and sensitize them to amyloid toxicity in experimental models of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2002;22:1752-1762.
- 35 Homocysteine-Lowering Trialists' Collaboration: Lowering blood homocysteine with folic acid-based supplements: Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 1998;316:894-898.
- 36 Vermeulen EG, Stehouwer CD, Twisk JW, van den Berg M, de Jong SC, Mackaay AJ, van Campen CM, Visser FC, Jakobs CA, Bulterjys EJ, Rauwerda JA: Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B<sub>6</sub> on progression of subclinical atherosclerosis: A randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;355:517-522.
- 37 Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B: Improvement of cognitive functions after cobalamin/folate supplementation in elderly patients with dementia and elevated plasma homocysteine. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:609-614.
- 38 Fletcher RH, Fairfield KM: Vitamins for chronic disease prevention in adults: Clinical applications. *JAMA* 2002;287:3127-3129.
- 39 Hirsch S, de la Maza P, Barrera G, Gattas V, Petermann M, Bunout D: The Chilean flour folic acid fortification program reduces serum homocysteine levels and masks vitamin B<sub>12</sub> deficiency in elderly people. *J Nutr* 2002;132:289-291.
- 40 Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rosser M, Thal L, Winblad B: Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58:1985-1992.





## **Publikacja 6**



## Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease with Special Reference to Apolipoprotein E Genotype

T. Gabryelewicz<sup>a</sup> D. Religa<sup>a,d</sup> M. Styczynska<sup>a</sup> B. Peplonska<sup>a</sup> A. Pfeffer<sup>a</sup>  
B. Wasiak<sup>a</sup> E. Luczywek<sup>b</sup> M. Golebiowski<sup>a</sup> W. Androsiuk<sup>c</sup> K. Czyzewski<sup>b</sup>  
I. Przekop<sup>a</sup> M. Barcikowska<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Neurodegenerative Disorders, Medical Research Centre, Polish Academy of Sciences,  
<sup>b</sup>Department of Neurology, CSK/MSWiA, and <sup>c</sup>Department of Psychiatry, Medical University of Warsaw,  
Warsaw, Poland; <sup>d</sup>Department of Clinical Neuroscience, Occupational Therapy and Elderly Care Research,  
Karolinska Institutet, Huddinge, Sweden

### Key Words

Alzheimer's disease · Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 · Behavioural symptoms · Education

### Abstract

The aim of this study was to define the co-occurrence of behavioural symptoms and Alzheimer's disease (AD) in relation to apolipoprotein E (APOE) genotype. Probable AD patients from the Alzheimer's Day Clinic (n = 139) were assessed with the 'Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease' rating scale, and their APOE genotype was determined. This study demonstrated no relationship between presence of the APOE  $\epsilon$ 4 allele and any of the behavioural symptoms assessed, including delusions, hallucinations, depression, activity disturbances, aggressiveness and anxiety. Activity disturbances, delusions, hallucinations and aggressiveness paralleled the severity of AD, increasing in frequency with the severity of the dementia. The prevalence of delusions, hallucinations, aggressiveness and depression were found to be associated with lower levels of education.

Copyright © 2002 S. Karger AG, Basel

### Introduction

Behavioural changes are common in Alzheimer's disease (AD) and have a serious impact on the quality of life of the patients and their caregivers. Such symptoms are a primary cause of institutionalisation and functional disability. A variety of genetic and environmental factors contribute to the pathogenesis of AD. Carriers of the APOE  $\epsilon$ 4 allele of the apolipoprotein E gene (APOE) have an increased risk of developing AD [1]. Estimates indicate that as much as 50% of the risk associated with AD is due to APOE genotype. The mechanism underlying the APOE  $\epsilon$ 4 promotion of the development of AD is not clear. APOE plays a pivotal role in the transport of lipoproteins and is involved in numerous processes in brain. It was found in neuritic plaques and neurofibrillary tangles, the major neuropathological changes occurring in AD. Increased deposition of  $\beta$ -amyloid has been observed in APOE  $\epsilon$ 4 carriers [2]. It has been demonstrated that APOE  $\epsilon$ 4 is unable to form stable complexes with microtubule-associated proteins. An increased neurofibrillary tangle formation in APOE  $\epsilon$ 4 carriers may arise from an

### KARGER

Fax +41 61 306 12 34  
E-Mail karger@karger.ch  
www.karger.com

© 2002 S. Karger AG, Basel  
1420-8008/02/0144-0208\$18.50/0

Accessible online at:  
www.karger.com/journals/dem

Tomasz Gabryelewicz, MD, PhD  
Department of Neurodegenerative Disorders  
Medical Research Centre, Polish Academy of Sciences  
5 Pawiniego str., PL-02-106 Warsaw (Poland)  
Tel. +48 22 602 1906, Fax +48 22 602 1430, E-Mail gabryelewicz@cmdik.pan.pl

inability to maintain microtubule integrity [3]. Increased amounts of neuritic plaques and neurofibrillary tangles in patients with APOE  $\epsilon 4$  may predispose them to a progressive cognitive decline and an increased incidence of behavioural symptoms. Several studies have investigated these possibilities. The results have been inconclusive.

Some reports support a significant association between behavioural symptoms and genetic polymorphism of APOE. For example, Holmes et al. [4] found that the presence of the APOE  $\epsilon 2$  allele in AD was highly associated with depressive symptomatology. Zubenko et al. [5] found that the  $\epsilon 4$  allele frequency in AD patients with psychotic features was nearly four times that detected in patients without psychotic features. Cacabelos et al. [6] found that AD behavioural dysfunction, anxiety, and psychosis were commonly associated with APOE  $\epsilon 3/\epsilon 3$  genotype, whereas disorientation, agitation and motor disorders were common among patients with APOE  $\epsilon 4/\epsilon 4$  and APOE  $\epsilon 3/\epsilon 4$ . Ramachandran et al. [7] suggested that the  $\epsilon 4$  allele is more likely to include psychiatric manifestations. However, other studies have shown that APOE does not appear to modify the risk of developing AD-associated behavioural symptomatology [8–16] or the rate of decline [17].

## Material and Methods

### Subjects

The subjects of this study were 139 consecutive patients with sporadic, probable AD admitted to the Alzheimer's Day Clinic of the Department of Neurodegenerative Disorders (Medical Research Centre, Polish Academy of Sciences, Warsaw) on a short-term basis. All patients were examined by neurologists and psychiatrists and were given routine laboratory tests, CT scans and standard neuropsychological examinations. The diagnosis of AD was made by a panel of specialists who reviewed all existing information and used the criteria of the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association [18]. All subjects were assessed with the Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (Behave-AD), and their APOE genotype was determined. Behave-AD was designed to measure characteristic behavioural symptoms in AD [19]. Psychotic symptoms and depression were defined according to DSM-IV criteria [20]. Activity disturbances included wandering, purposeless and inappropriate activity. Aggressiveness included verbal outbursts and physical threats and/or violence. Cognitive-functional severity was assessed with the Global Deterioration Scale (GDS) [21]. Patients entering the study had GDS stages between 3 and 6. Subjects with GDS 3 and those with GDS 4 who presented with mild severity of dementia were combined.

Informed consent was obtained from all participants or their relatives. The local Ethics Committee for Medical Research approved the study.

### Determination of APOE Genotype

APOE genotyping was done blind to clinical diagnosis, using a slightly modified method of restriction genotyping described by Chapman et al. [22]. DNA was extracted from leukocytes and then amplified by PCR in Biometra UNO II Thermocycler. PCR amplification products were digested for 3 h at 37°C with restriction enzymes AflIII and HaeII. The resulting fragments were separated on agarose gel and visualised in UV by ethidium bromide staining.

### Statistical Methods

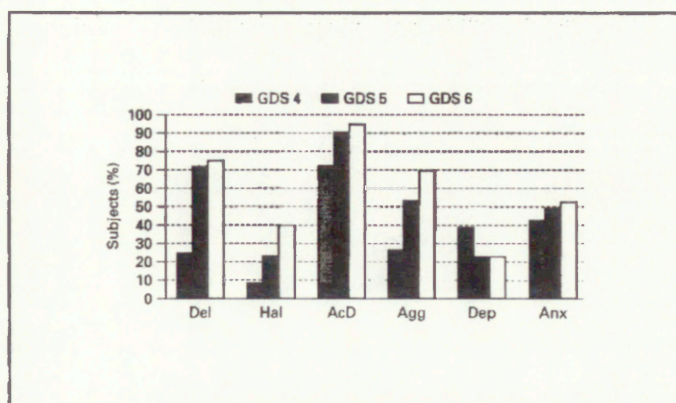
The entire sample was divided into two groups: APOE  $\epsilon 4+$  carriers ( $n = 72$ ) and non- $\epsilon 4$  carriers ( $n = 67$ ). Analysis was performed using the SPSS version 10 software package. Yates' corrected  $\chi^2$  tests were applied to analyse the frequency distribution of psychopathological symptoms within groups of patients with different types of APOE, GDS score and educational level. Association between various allelic groups and GDS score was also assessed using  $\chi^2$  tests. The same method was applied to test the relationship between GDS score and gender. In all analyses,  $p$ -values  $< 0.05$  were considered to be statistically significant. All  $p$ -values were two tailed.

## Results

Of the 139 patients, 52 were men and 87 were women. The mean age was 75.9 (SD 7.1) years, with a range from 54 to 91 years. The following APOE genotypes were observed in the overall sample:  $\epsilon 2/\epsilon 2$  ( $n = 2$ ),  $\epsilon 2/\epsilon 3$  ( $n = 4$ ),  $\epsilon 2/\epsilon 4$  ( $n = 1$ ),  $\epsilon 3/\epsilon 3$  ( $n = 61$ ),  $\epsilon 3/\epsilon 4$  ( $n = 60$ ),  $\epsilon 4/\epsilon 4$  ( $n = 11$ ). We randomly selected 100 non-demented persons (Mini Mental State Examination cut-off point 24–25/30) [23] as the control group for the APOE genotype distribution. This population-based sample consisted of 58 women and 42 men. The mean age was 74.2 (SD 6.6) years. The following APOE genotypes were observed in the non-demented control group:  $\epsilon 2/\epsilon 3$  ( $n = 8$ ),  $\epsilon 2/\epsilon 4$  ( $n = 1$ ),  $\epsilon 3/\epsilon 3$  ( $n = 71$ ),  $\epsilon 3/\epsilon 4$  ( $n = 19$ ),  $\epsilon 4/\epsilon 4$  ( $n = 1$ ).

Neuropsychiatric testing of 139 probable AD patients revealed that the most common behavioural pathology was activity disturbances ( $n = 118$ ; 84.9%), followed by delusions ( $n = 77$ ; 55.4%), aggressiveness ( $n = 67$ ; 48.2%), anxiety ( $n = 66$ ; 47.5%), depression ( $n = 39$ ; 28.1%) and hallucinations ( $n = 31$ ; 22.3%). Table 1 provides details about the patients' gender, age and the prevalence of behavioural disturbances.  $\chi^2$  Analysis revealed no statistically significant relationships between different APOE type carriers and different behavioural symptoms. We found no relationship between  $\epsilon 4$  alleles and non-cognitive symptoms in AD patients.

Our investigation included mild GDS 3 and 4 ( $n = 50$ ), moderate GDS 5 ( $n = 49$ ) and severe GDS 6 ( $n = 40$ ) AD patients. There was no difference in disease severity among the various allelic groups and no statistically sig-



**Fig. 1.** Percent of subjects with non-cognitive symptoms who have GDS 4, GDS 5 and GDS 6. Del = Delusions; Hal = hallucinations; AcD = activity disturbances; Agg = aggressiveness; Dep = depression; Anx = anxiety.

**Table 1.** Clinical features in AD subjects in the presence and absence of the POE  $\epsilon 4$  allele legend

Patients' characteristics	Non-APOE $\epsilon 4$ carriers (n = 67)	APOE $\epsilon 4+$ carriers (n = 72)
Women	44	43
Men	23	29
Age, years		
Range	54–91	56–86
Mean	75.1 (SD 8.5)	76.6 (SD 5.4)
Delusions	36 (53.7)	41 (56.9)
Hallucinations	13 (19.4)	18 (25.0)
Activity disturbances	57 (85.1)	61 (84.7)
Aggressiveness	36 (53.7)	31 (43.0)
Depression	19 (28.3)	20 (27.8)
Anxieties	30 (44.8)	36 (50.0)

Unless otherwise stated, figures in parentheses are percentages.

nificant association between GDS stage and gender. In the entire sample of AD patients, the prevalence of delusions, hallucinations, activity disturbances and aggressiveness was found to increase with functional severity. Statistically significant GDS-specific frequency included delusions ( $\chi^2 = 31.3$ ; d.f. = 2;  $p = 0.000$ ), hallucinations ( $\chi^2 = 13.1$ ; d.f. = 2;  $p = 0.001$ ), activity disturbances ( $\chi^2 = 10.6$ ; d.f. = 2;  $p = 0.005$ ) and aggressiveness ( $\chi^2 = 17.9$ ; d.f. = 2;  $p = 0.000$ ). No significant statistical GDS-specific frequency was revealed for depression ( $\chi^2 = 3.8$ ; d.f. = 2;  $p = 0.148$ ) or anxiety ( $\chi^2 = 1.0$ ; d.f. = 2;  $p = 0.591$ ) (fig. 1).

The prevalence of delusions ( $\chi^2 = 18.4$ ; d.f. = 2;  $p = 0.000$ ), hallucinations ( $\chi^2 = 7.9$ ; d.f. = 2;  $p = 0.019$ ), aggressiveness ( $\chi^2 = 6.6$ ; d.f. = 2;  $p = 0.037$ ) and depression ( $\chi^2 = 7.3$ ; d.f. = 2;  $p = 0.026$ ) were found to be associated with lower levels of education (table 2).

#### Discussion

This is, to the best of our knowledge, the first Polish study to investigate the relationship between APOE and behavioural changes in AD. The results of the present study are consistent with most previous reports in demonstrating that the APOE  $\epsilon 4$  allele has no effect on the behavioural changes in AD [8–16].

Our study reconfirmed the increased frequency of the  $\epsilon 4$  allele in AD patients compared with non-demented controls ( $p < 0.05$ ). The distribution of the APOE genotype demonstrated in this study was similar to the distribution reported in other countries [15, 24]. The Behave-AD results obtained from Polish AD patients showed that inappropriate activity was the most common symptom, followed by delusions, aggressiveness, anxiety, depression and hallucinations. This study showed that the prevalence of the psychotic symptoms, aggressiveness and depression were found to increase in sample strata with low compared with high levels of education. The reports of Forsell et al. [10], Bassiony et al. [25] and Lobo et al. [26] also demonstrated that psychiatric morbidity was associated with lower educational attainment. Jost et al. [27] indicated that, relative to diagnosis, patients with more years of formal education experienced psychotic symptoms lat-

**Table 2.**  $\chi^2$  analyses between education and behavioural symptoms

Symptoms	Education, years			Analyses		
	<8 n = 48	8-11 n = 60	>11 n = 31	$\chi^2$	d.f.	p
Delusions	36 (75.0)	33 (55.0)	8 (25.8)	18.4	2	0.000
Hallucinations	16 (33.3)	13 (21.7)	2 (6.4)	7.9	2	0.019
Activity disturbances	45 (93.7)	48 (80.0)	25 (80.6)	4.5	2	0.106
Aggressiveness	28 (58.3)	30 (50.0)	9 (29.0)	6.6	2	0.037
Depression	20 (41.7)	11 (18.3)	8 (25.8)	7.3	2	0.026
Anxiety	26 (54.2)	27 (45.0)	13 (41.9)	1.4	2	0.499

Figures in parentheses are percentages.

er than their counterparts. This dependence could be explained as a consequence of a greater 'brain reserve capacity' in people with a high level of education and certain pre-morbid personality qualities. On the other hand, brain reserve capacity is better reflected by intelligence than by education. Thus, low pre-morbid intelligence and abnormal pre-morbid personality traits may indeed predispose more to the emergence of aggressiveness and psychotic symptoms in AD than low education attainment.

Depressive symptoms were found to be more common in demented persons with less severe functional impairment than in those with more severe changes. These symptoms seemed to be an effect of an executive function loss rather than of primary mood disturbances. The relationship between depression and GDS is consistent with an earlier Polish study [28].

In conclusion, we have confirmed that the non-cognitive manifestation in AD is not associated with the APOE genotype in Polish patients.

#### References

- Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, Myers RH, Pericak-Vance M, Risch N, van Duijn CM: Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. *JAMA* 1997;278:1349-1356.
- Roses A: Apolipoprotein E, a gene with complex biological interactions in the aging brain. *Neurobiol Dis* 1997;4:170-186.
- Higgins G, Large C, Rupniak H, Barnes J: Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: A review of recent studies. *Pharmacol Biochem Behav* 1997;56:675-685.
- Holmes C, Russ C, Kirov G, Aitchison KJ, Powell JF, Collier DA, Lovestone S: Apolipoprotein E: Depressive illness, depressive symptoms, and Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 1998;43:159-164.
- Zubenko GS, Henderson R, Stiffler JS, Stabler S, Rosen J, Kaplan BB: Association of the APOE $\epsilon$ 4 allele with clinical subtypes of late life depression. *Biol Psychiatry* 1996;40:1008-1016.
- Cacabelos R, Rodriguez B, Carrera C, Beyer K, Lao JI, Sellers MA: Behavioral changes associated with different apolipoprotein E genotypes in dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997;11 (suppl 4):S27-S34.
- Ramachandran G, Marder K, Tang M, Schofield PW, Chun MR, Devanand DP, Stern Y, Mayeux R: A preliminary study of apolipoprotein E genotype and psychiatric manifestations of Alzheimer's disease. *Neurology* 1996;47:256-259.
- Lyketsos CG, Baker L, Warren A, Steele C, Brandt J, Steinberg M, Kopunek S, Baker A: Depression, delusions, and hallucinations in Alzheimer's disease: No relationship to apolipoprotein E genotype. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997;9:64-67.
- Lopez OL, Kamboh MI, Backer JT, Kaufer DI, DeKosky ST: The apolipoprotein E epsilon 4 allele is not associated with psychiatric symptoms or extrapyramidal signs in probable Alzheimer's disease. *Neurology* 1997;49:794-797.
- Forsell Y, Basun H, Corder EH, Lannfelt L, Winblad B: Psychotic symptoms and apolipoprotein E genotypes in an elderly population. *Biol Psychiatry* 1998;44:139-140.
- Schmand B, Hooijer C, Jonker C, Lindenboom J, Havekes LM: Apolipoprotein E phenotype is not related to late-life depression in a population-based sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998;33:21-26.
- Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, Sultzer DL, Small GW: Apolipoprotein E genotype and noncognitive symptoms in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 1999;45:422-425.
- Weiner MF, Vega G, Risser RC, Honig LS, Cullum CM, Crumpacker D, Rosenberg RN: Apolipoprotein E $\epsilon$ 4, other risk factors, and course of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 1999;45:633-638.
- Hirono N, Mori E, Yasuda M, Imamura T, Shimomura T, Hashimoto M, Tanimukai S, Kazui H, Yamashita H: Lack of effect of apolipoprotein E E4 allele on neuropsychiatric manifestation in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999;11:66-70.
- Papassotiropoulos A, Bagli M, Jessen F, Rao ML, Schwab SG, Heun R: Early-onset and late-onset depression and independent of the genetic polymorphism of apolipoprotein E. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:258-261.
- Mauricio M, O'Hara R, Yesavage JA, Friedman L, Kraemer HC, Van De Water M, Murphy Jr GM: A longitudinal study of apolipoprotein-E genotype and depressive symptoms in community-dwelling older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000;8:196-200.

- 17 Slooter AJ, Houwing-Duistermaat JJ, van Harskamp F, Cruts M, van Broeckhoven C, Brateleer M, Hofman A, Stijnen T, van Duijn CM: Apolipoprotein E genotype and progression of Alzheimer's disease: The Rotterdam Study. *J Neurol* 1999;246:304-308.
- 18 McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
- 19 Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH: Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: Phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry* 1987;48:9-15.
- 20 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, ed 4. Washington, American Psychiatric Press, 1994.
- 21 Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T: The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982;139:1136-1139.
- 22 Chapman J, Estupinan J, Asherow A, Goldfarb L: A simple and efficient method for apolipoprotein E genotype determination. *Neurology* 1996;46:1484-1485.
- 23 Folstein M, Folstein S, McHugh P: 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
- 24 Harwood DG, Barker WW, Ownby RL, St. George-Hyslop P, Duara R: Apolipoprotein-E (APO-E) genotype and symptoms of psychosis in Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999;7:119-123.
- 25 Bassiony MM, Steinberg MS, Warren A, Rosenblatt A, Baker AS, Lyketsos CG: Delusions and hallucinations in Alzheimer's disease: Prevalence and clinical correlates. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:99-107.
- 26 Lobo A, Saz P, Marcos G, Dia JL, De-la-Camara C: The prevalence of dementia and depression in the elderly community in a Southern European population: The Zaragoza study. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:497-506.
- 27 Jost BC, Grossberg GT: The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: A natural history study. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:1078-1081.
- 28 Kloszewska I: Incidence and relationship between behavioural and psychological symptoms in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13:785-792.

142





