

\*Tomasz Gabryelewicz

## Łagodne zaburzenia poznawcze

### Mild cognitive impairment

Zespół Badawczo-Lecznicy Chorób Zwyrodnieniowych CUN, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN

Kierownik zespołu: prof. dr hab. med. Maria Barcikowska

---

#### Streszczenie

Termin łagodne zaburzenia poznawcze (*Mild Cognitive Impairment* – MCI) określa kliniczny stan, w którym występuje osłabienie funkcji poznawczych, zazwyczaj pamięci, ale nie o nasilaniu takim jak w otępieniu. Osoby z MCI zgłaszają pogorszenie pamięci i/lub innych funkcji poznawczych, ale ciągle funkcjonują samodzielnie i ich codzienna aktywność życiowa jest zachowana, chociaż mogą występować w tym obszarze niewielkie zaburzenia. Liczne badania wykazały, że u osób z MCI występuje podwyższone ryzyko wystąpienia otępienia. Termin MCI był zwykle używany do określenia przejściowego stanu pomiędzy normalnym funkcjonowaniem poznawczym i kliniczną fazą prawdopodobnej AD. Obecnie coraz częściej MCI rozpoznawane jest jako samodzielna jednostka kliniczna, która jest znacznie bardziej różnorodna niż przedkliniczna faza AD. Heterogenna etiologia warunkuje występowanie wielu obrazów klinicznych MCI, w tym postaci o stabilnym przebiegu i postaci odwracalnej. Rozpoznając MCI nie wystarczy stwierdzić upośledzenia sprawności intelektualnej, ale również spadek sprawności intelektu, w porównaniu do poziomu z okresu przed wystąpieniem zaburzeń poznawczych. Nie mając dostępu do odpowiednich danych psychometrycznych klinicyści opiera się na wywiadzie. W 2011 roku opublikowano najnowsze kryteria diagnostyczne objawowej, przedklinicznej fazy AD nazwanej „alzheimerowskie MCI”. Zaproponowano dwa rodzaje kryteriów: osiowe kryteria kliniczne i kliniczne kryteria badawcze, które obok objawów osiowych zawierają pomiary biomarkerów neuroobrazowych i w płynie mózgowo-rdzeniowym.

---

Słowa kluczowe: łagodne zaburzenia poznawcze, choroba Alzheimera, otępienie

---

#### Summary

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. MCI may be a precursor to dementia, at least in some cases. Various approaches have been proposed to describe this decline and its relationship with the development of dementia. 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. 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. MCI is a heterogeneous group with a variety of clinical outcomes. Most of the subjects will convert to dementia, but some MCI may never progress to any significant extent or even improve. New diagnostics criteria for the symptomatic predementia phase of Alzheimer’s disease (AD), was published in 2011 as MCI due to AD. Research criteria incorporate the use of biomarkers based on imaging and cerebrospinal fluid measures.

---

Key words: mild cognitive impairment, alzheimer’s disease, dementia

---

W miarę starzenia się populacji światowej coraz większym problemem stają się zaburzenia poznawcze związane z długowiecznością. Mimo wielu badań ciągle nie udaje się ustalić precyzyjnych kryteriów różnicujących nasilenie i charakter zmian funkcji poznawczych związanych z normalnym starzeniem się od zmian będących manifestacją procesu patologicznego w centralnym układzie nerwowym (CUN). Wielu klinicystów próbuje określić, które objawy zaburzeń pamięci i innych

funkcji poznawczych mogą wskazywać na specyficzne zmiany chorobowe w mózgu. Wśród osób w podeszłym wieku powszechna staje się obawa przed wystąpieniem otępienia. Groźny termin „alzheimer” stał się synonimem zaburzeń pamięci, wypierając oswojoną sklerozę. Rozpoznaniu choroby Alzheimera (*Alzheimer’s disease* – AD) towarzyszy lęk przed szybką utratą zdolności logicznego rozumowania, myślenia, samodzielności, krytycyzmu i w konsekwencji inwalidztwem i śmiercią.

Fizjologiczny proces starzenia się organizmu ludzkiego ma istotny wpływ na sprawność poznawczą (1). Są różne typy starzenia się. W wariantcie optymalnym zdolności wykonawcze pozostają na wysokim poziomie – odpowiednim, a nawet wyższym od osób młodszych. Starzenie pomyślne charakteryzuje dobra adaptacja do zmian związanych z wiekiem – z utrzymaną aktywnością i satysfakcjonującą jakością życia. Starzenie się patologiczne związane jest ze złą adaptacją do wieku i chorobami, w których istotnym czynnikiem ryzyka jest zaawansowany wiek, na przykład AD. To jak się starzejemy uwarunkowane jest predyspozycją genetyczną, wpływem licznych czynników środowiskowych, współwystępującymi chorobami oraz różnicami w biologicznych i psychologicznych mechanizmach adaptacyjnych. W zespołach otępiennych duże znaczenie mają umysłowe potencjały poznawcze, które w znacznej mierze zależą od poziomu nabytego wykształcenia. Ucząc się, rozwijamy zdolności pamięciowe, rozumowania, abstrakcji. W codziennym życiu wykorzystujemy jedynie część naszych zasobów poznawczych. Natomiast zgromadzona w nich „rezerwa poznawcza” uruchamiana jest, kiedy proces starzenia się lub inne mechanizmy patologiczne zaczynają upośledzać nasze możliwości intelektualne. Osoby z dużą rezerwą umysłową mogą dłużej kompensować pojawiające się deficyty poznawcze.

**Stan kliniczny określany terminem łagodne zaburzenia poznawcze (Mild Cognitive Impairment – MCI) charakteryzuje się osłabieniem funkcji poznawczych, zazwyczaj pamięci, ale nie onasilaniu takim jak w otępieniu.** Osoby z MCI zgłaszają pogorszenie pamięci i/lub innych funkcji poznawczych lecz ciągle funkcjonują samodzielnie i ich codzienna aktywność życiowa jest zachowana, chociaż mogą występować w tym obszarze niewielkie zaburzenia. Pogorszenie funkcjonowania poznawczego powinno być potwierdzone przez obiektywny wywiad i testy oceniające sprawność funkcji poznawczych. Nasilenie zaburzeń funkcji poznawczych w MCI jest większe niż w związanym z wiekiem osłabieniem pamięci (*Age-Associated Memory Impairment – AAMI*) i w subiektywnych zaburzeniach poznawczych (*Subjective Cognitive Impairment – SCI*).

Liczne badania wykazały, że u osób z MCI występuje podwyższone ryzyko wystąpienia otępienia (2). Roczny wskaźnik konwersji do otępienia i AD wynosi około 7%, a do otępienia naczyniopochodnego 2% (3, 4). Potencjalnymi czynnikami ryzyka konwersji jest nosicielstwo allelu APOE 4, zmniejszona objętość hipokampa, podeszły wiek, niski poziom wykształcenia, depresja, obniżenie punktacji w teście MMSE, obniżenie stężenia A $\beta$ -42, podwyższenie stężenia tau i wskaźnik tau/A $\beta$ -42 w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) (5, 6). MCI występuje u 15-30% osób 60-letnich i starszych (otępienie 8-11%) (7). Większość badań wskazuje na związek rozpowszechnienia MCI ze starzeniem się.

#### POZYCJA NOZOLOGICZNA MCI

Termin MCI jest zwykle używany do określenia przejściowego stanu pomiędzy normalnym funkcyj-

waniem poznawczym i kliniczną fazą prawdopodobnej AD. Coraz częściej MCI rozpoznawane jest jako samodzielna jednostka kliniczna, która jest znacznie bardziej różnorodna niż przedkliniczna faza AD. Heterogenna etiologia warunkuje występowanie wielu obrazów klinicznych MCI, w tym postaci o stabilnym przebiegu i postaci odwracalnej. Amnestyczne MCI (amnesic MCI) przebiega z zaburzeniem pojedynczej funkcji poznawczej – pamięci, uogólnione MCI z nieznacznie zaburzonymi wieloma funkcjami poznawczymi, wybiórcze MCI z zaburzoną pojedynczą funkcją poznawczą – ale nie pamięcią. **Kryteria diagnostyczne amnestycznego MCI** zaproponował w 2001 roku Petersen: (1) skargi na zaburzenia pamięci potwierdzone przez informatora; (2) obiektywnie stwierdzone osłabienie pamięci odpowiednie dla wieku; (3) prawidłowe ogólne funkcjonowanie poznawcze poza osłabieniem pamięci; (4) niezaburzona albo nieznacznie zaburzona codzienna aktywność życiowa; (5) brak otępienia (8).

Rozpoznawanie 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. Rozpoznając MCI nie wystarczy stwierdzić upośledzenia sprawności intelektualnej, ale również spadek sprawności intelektu, w porównaniu do poziomu z okresu przed wystąpieniem zaburzeń poznawczych. Nie mając dostępu do odpowiednich danych psychometrycznych, opieramy się na wywiadzie uzyskanym od rodziny, przyjaciół, lekarza domowego lub współpracowników chorego.

Dla pacjenta bardzo ważne jest rzetelne różnicowanie związanych z wiekiem fizjologicznych zaburzeń poznawczych oraz stabilnego MCI, z którego szybko nie rozwinię się otępienie – od progresywnego MCI i wczesnej AD. Charakterystyczne dla wczesnej AD są zaburzenia słownej pamięci epizodycznej (8). Wykazano też charakterystyczny deficyt w nazywaniu obiektów (sporadyczna AD) oraz zaburzenia pamięci wzrokowej i fluencji słownej. Stopień osłabienia pamięci epizodycznej, szczególnie słownej, jest również większy w konwertującym niż w stabilnym MCI. Postać konwertująca charakteryzuje się też istotnie upośledzonym zapamiętywaniem i bezpośrednim odtwarzaniem oraz zaburzeniami innych funkcji poznawczych, takich jak język, bardziej precyzyjna fluencja słowna i nazywanie. Mocniej zaburzone są też uwaga i funkcje wykonawcze. Arnaiz 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 (9).

Pozycję MCI jako schorzenia neurologicznego potwierdzają różne techniki neuroobrazowania. Badania przy użyciu tomografii rezonansu magnetycznego wykazują zaniki hipokampa i kory wężomózgowia (10). W badaniu SPECT wykazano obniżoną perfuzję ciemieniowo-skroniową i asymetrię (lewa/prawa) ciemieniowo-skroniową (11). Wartości obserwowanej, obniżonej perfuzji mieściły się pośrodku, pomiędzy występującymi u zdrowych osób i w AD.

W kwietniu 2011 roku opublikowano najnowsze kryteria diagnostyczne objawowej, przedklinicznej fazy AD nazywanej alzheimerowskie MCI – tabela 1 i 2 (12). Zaproponowano dwa rodzaje kryteriów: osiowe kryteria kliniczne i kliniczne kryteria badawcze, które obok objawów osiowych zawierają pomiary biomarkerów neuroobrazowych i w PMR. Końcowe kryteria mają cztery poziomy pewności opierające się na obecności i charakterze stwierdzanych biomarkerów.

Tabela 1. Osiowe, kliniczne kryteria diagnostyczne MCI – *National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NAA and AA)* (12).

- Zaniepokojenie związane ze zmianą sprawności poznawczej
- Pogorszenie dotyczące jednego lub kilku obszarów poznawczych
- Zachowana samodzielna zdolność codziennego funkcjonowania
- Brak otępienia

Tabela 2. Postępowanie w klinicznej i poznawczej ocenie alzheimerowskiego MCI – *National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NAA and AA)* (12).

#### Ustalenie klinicznych i poznawczych kryteriów

- Zaniepokojenie związane ze zmianą sprawności poznawczej zgłaszane przez pacjenta, informatora lub klinicystę (dowody na postępujący charakter zmian)
- Obiektywne dowody na pogorszenie dotyczące jednego lub kilku obszarów poznawczych, zwykle łącznie z pamięcią
- Zachowana samodzielna zdolność codziennego funkcjonowania
- Brak otępienia

#### Badanie etiologii MCI zgodnej z alzheimerowskim procesem patofizjologicznym

- Wykluczenie naczyniowych, pourazowych, medycznych przyczyn zaburzeń poznawczych – jeśli jest to możliwe
- Ustalenie dowodów na wzdlużne pogorszenie poznawcze – jeśli jest to wykonalne
- Zebranie wywiadu związanych z AD czynników genetycznych – jeśli dotyczą

## BIOMARKERY

Kliniczna wartość MCI wiąże się z możliwościami predykcyjnymi konwersji do otępienia. Obok metod neuropsychologicznych poszukiwane są biomarkery mogące pomóc przewidzieć konwersję. W rekomendacjach dotyczących rozpoznawania alzheimerowskiego MCI wymieniane są trzy grupy biomarkerów (1). Biomarkery odkładania się amyloidu-beta (A $\beta$ ): obniżenie stężenia A $\beta$ 42 w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR); złogi fibrylarne A $\beta$  w obrazowaniu molekularnym PET. (2) Biomarkery neuronalnego uszkodzenia: wzrost stężenia tau/fosforylowanego-tau w PMR; zmniejszenie objętości hipokampa lub atrofia przyśrodkowych

płatów skroniowych; wskaźnik atrofii mózgu; redukcja metabolizmu glukozy w badaniu FDG-PET i perfuzji w SPECT. (3) Biomarkery biochemiczne: zapalne (cytokiny); stresu oksydacyjnego (izoprostany); inne markery uszkodzenia synaptycznego lub śmierci komórki. Negatywne wyniki badania markerów A $\beta$  i uszkodzenia neuronalnego wskazują na nie-alzheimerowską etiologię MCI. Poszukiwanie biomarkerów dotyczących innych procesów pato-etiologicznych mogą dotyczyć: zmian wskazujących na zwyrodnienie płata czołowego; utraty przekaźników dopaminy widocznych w badaniu SPECT u pacjentów z otępieniem w chorobie z ciałami Lewy'ego; biomarkerów chorób wywołanych przez priony w PMR, MRI i EEG; obecność istotnych zmian naczyniopochodnych w strukturalnym neuroobrazowaniu.

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 MCI, 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.

## LECZENIE

**W leczeniu MCI głównym celem jest poprawa w zakresie zaburzonej aktywności poznawczej i zapobieżenie lub spowolnienie konwersji do otępienia.** Szacunkowe dane wskazują, że opóźnienie manifestacji klinicznej objawów AD o 5 lat zredukuje liczbę chorych z AD o 50%, a opóźnienie o 10 lat zredukuje ich liczbę o 75% (13). W wielu badaniach sprawdzana była skuteczność różnych środków stosowanych również w leczeniu objawowym AD, takich jak: inhibitory cholinesteraz, klasyczne leki nootropowe, wymiatacze wolnych rodników i przeciwutleniacze, niesterydowe leki przeciwzapalne, leki obniżające stężenie cholesterolu. Wyniki przeprowadzonych dotychczas prób nie wykazały długoterminowej skuteczności wymienionych środków. Słabością dotychczas podejmowanych badań lekowych jest brak precyzyjnych i ogólnie akceptowanych kryteriów diagnostycznych MCI, które pozwoliłyby na rekrutację do badań bardziej homogennych grup pacjentów.

Podjęwane są także różnorodne próby postępowania nie-farmakologicznego polegające między innymi na treningu pamięci i programach psychoedukacyjnych (14, 15). Prowadzona jest również edukacja zdrowotna dotycząca modyfikowalnych czynników ryzyka, które mogą wpływać na pogorszenie prawidłowego funkcjonowania poznawczego, takich jak czynniki ryzyka chorób naczyniowych mózgu (np. nadciśnienie, hipercholesterolemia, palenie tytoniu) oraz zachowania aktywnego zarówno umysłowo, jak i fizycznie trybu życia.

## PODSUMOWANIE

Przy braku pełnej zgody czy MCI jest samodzielną jednostką nozologiczną, czy też heterogennym zespołem objawów klinicznych z wysokim ryzykiem rozwinięcia się otępienia, kliniczna wartość tego rozpoznania wiąże się z możliwościami predykcyjnymi konwersji do otępienia. Panuje natomiast zgodność poglądów, że MCI powinno być rozpoznawane. Indywidualna, obiektywna ocena spadku sprawności funkcjonalnej i poznawczej może być bardziej pomocna w rozpoznaniu

niż ocena zgodna z normami dla wieku i wykształcenia. Nowy termin „alzheimerowskie MCI” określa objawową, przedkliniczną fazę AD. Rozpoznanie MCI jest użyteczne zarówno klinicznie, jak również jako jednostka do badań naukowych. Wprawdzie nie dysponujemy obecnie metodami terapii o udokumentowanej skuteczności, ale pacjenci powinni być obserwowani pod kątem zwiększonego ryzyka pogarszania się sprawności poznawczej i funkcjonalnej prowadzących do rozwinięcia się otępienia.

## PIŚMIENNICTWO

1. Elby EM, Hogan DB, Parhaid IM: Cognitive impairment in the nondemented elderly. *Arch Neurol* 1995; 52: 612-619.
2. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M et al.: Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004; 256: 240-246.
3. Gabryelewicz T, Styczyńska M, Łuczywek E et al.: The rate of conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22: 563-567.
4. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M: Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia – meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119: 252-265.
5. Petersen RC, Smith GE, Waring SC et al.: Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-308.
6. Reischies FM, Hellweg R: Prediction of deterioration in mild cognitive disorder in old age – neuropsychological and neurochemical parameters of dementia diseases. *Compr Psychiatry* 2000; 41: 66-75.
7. Petersen RC, Smith GE, Waring SC et al.: Ageing, memory, and Mild Cognitive Impairment. *Int Psychogeriatr* 1997; 9: 65-70.
8. Petersen RC, Doody R, Kurz A et al.: Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58: 1985-1992.
9. Arnaiz E, Blomberg M, Fernaeus S et al.: Psychometric discrimination of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Alzheimer's Report* 2000; 2: 97-104.
10. 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* 1998; 43: 60-68.
11. Black SE: Can SPECT predict the future for mild cognitive impairment? *Can J Neurol Sci* 1999; 26: 4-6.
12. Albert M, DeKosky S, Dickson D et al.: The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's & Dementia* 2011, online.
13. Wimo A, Winblad B: Pharmacoeconomics of mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2003; 179: 94-99.
14. Yesavage JA. Cognitive training in the normal elderly. [In:] Berenger M, Finkel SI, editors: *Treating Alzheimer's disease and other dementias; clinical application of recent research advanced.* New York: Springer Publ Company 1995; 392-398.
15. Zarit SH, Knight BG: *A guide to psychotherapy and aging.* Washington DC, American Psychological Association 1996.

otrzymano/received: 30.05.2011  
zaakceptowano/accepted: 06.07.2011

Adres/address:  
\*Tomasz Gabryelewicz  
IMDiK im. M. Mossakowskiego PAN  
ul. Pawińskiego 5, 02-106 Warszawa  
e-mail: gabryelewicz@cmdik.pan.pl