

BENDRŲJŲ KOGNITYVINIŲ FUNKCIJŲ VERTINIMO SKALIŲ REIKŠMĖ LENGVO KOGNITYVINIO SUTRIKIMO VERTINIMUI IR ALZHEIMERIO LIGOS PROGNOZEI

ŽILVINAS STEPANAVIČIUS, VIRGINIJA ADOMAITIENĖ

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Psichiatrijos klinika

Raktažodžiai: *kognityvinės funkcijos, lengvas kognityvinis sutrikimas, MMSE, 6-CIT, ADAS-cog.*

Santrauka

Iki šiol nėra bendro sutarimo, koks neuropsichologinių testų rinkinys turėtų būti naudojamas lengvo kognityvinio sutrikimo diagnostikai. Rekomenduojama naudotis testais, apimančiais kuo daugiau kognityvinio funkcionavimo sričių, siekiant tiksliau įvertinti pacientų kognityvinį funkcionavimą bei nustatyti diagnozę. Klinikinėje praktikoje dažniausiai naudojamos bendrosios kognityvinių funkcijų vertinimo skalės yra MMSE, 6-CIT, ADAS-cog. Iki šiol nėra aišku, kuri iš šių skalių yra pranašesnė vertinant bendrąjį kognityvinį funkcionavimą ir diagnozuojant lengvą kognityvinį sutrikimą. Todėl šio straipsnio tikslas – palyginti MMSE, ADAS-cog ir 6-CIT galimybes išskiriant lengvo kognityvinio sutrikimo potipius, kurie gali būti reikšmingi Alzheimerio ligos prognozavimui. Šiame darbe keliamą hipotezę, kad MMSE, ADAS-cog ir 6-CIT neleidžia diferencijuoti pacientų pagal lengvo kognityvinio sutrikimo potipius. Metodikos: tyrime naudotas Šešių klausimų pažinimo funkcijų sutrikimų testas, Protinės būklės mini tyrimas, Alzheimerio ligos įvertinimo skalės kognityvinė subskalė. Tiriamieji: tyrimui buvo atrinkta 114 pacientų, kuriems nustatytas lengvas kognityvinis sutrikimas. Rezultatai: statistiškai reikšmingi skirtumai tarp lengvo kognityvinio sutrikimo potipių aptikti tik vertinant bendrą ADAS-cog skalės sumą. Vertinant atskiras ADAS-cog poskales, statistiškai reikšmingi skirtumai tarp grupių stebimi tik ilgalaikio atsiminimo ir žodžių parinkimo poskalėse. Išvados: skalės, vertinančios bendrą kognityvinį funkcionavimą, nepadedą diferencijuoti pacientų pagal lengvo kognityvinio sutrikimo tipą. Skalės tik parodo, ar yra kognityvinių funkcijų pažeidimas ir kokio gylio. Lengvo kognity-

vinio sutrikimo tipų išskyrimas yra naudingas prognostine prasme; kadangi bendrosios kognityvinio funkcionavimo vertinimo skalės nepadedą išskirti lengvo kognityvinio sutrikimo tipų, jų prognostinė vertė lieka abejotina.

IVADAS

Pirmą kartą lengvo kognityvinio sutrikimo terminą, kaip atskirą diagnostinę kategoriją, 1995 metais paminėjo Petersen ir bendradarbiai [1]. Ši diagnozė buvo nustatoma subjektams be demencijos, kurių bendras kasdienis funkcionavimas yra išlikęs be pakeitimų, tačiau kuriems būdingi nusiskundimai pablogėjusia atmintimi, patvirtinami neuropsichologiniais atminties tyrimais.

Šiuo metu moksliniuose tyrimuose dažniausiai vadovaujamos Europos Alzheimerio ligos konsorciumo išskirtais lengvo kognityvinio sutrikimo kriterijais:

1. Nusiskundimai kognityvinių funkcijų pablogėjimu, kuriuos išsako pacientas ar jo šeimos nariai.
2. Pacientas ar informaciją suteikiantis asmuo pažymi kognityvinių funkcijų blogėjimą per paskutinius vienerius metus.
3. Kognityviniai sutrikimai patvirtinami klinikinių įvertinimų: atminties ir/ ar kitos kognityvinės srities pažeidimais.
4. Kognityvinis sutrikimas neturi įtakos kasdieniam funkcionavimui, tačiau subjektas gali skųstis sunkumais atliekant sudėtingesnes kasdienes užduotis.
5. Nėra demencijos.

Šiuose kriterijuose akcentuojamas klinikinis vertinimas, kurį apima neuropsichologinis tyrimas bei artimųjų apklausa. Tokiu būdu lengvas kognityvinis sutrikimas nustatomas anksčiau, pagrindinį dėmesį skiriant kognityvinių funkcijų blogėjimui. Diagnozė grindžiama klinikiniu vertinimu ir neapsiriboja vien tik atminties sritimi. Kognityvinių funkcijų sutrikimai gali nežymiai apsunkinti sudėtingesnę kasdienę veiklą, tačiau nurodoma, kad nėra tinkamų priemonių šiems veiklos sutrikimams įvertinti. Jiems nustatyti

gali būti tikslingas klausimynais pagrįstas funkcijos vertinimas kas vieneri metai ar tyrimas, naudojant kognityvinių testų rinkinį kas pusmetį [2].

Priklausomai nuo to, ar yra atminties sutrikimai, ar jų nėra, išskiriami amnezinis ir ne amnezinis lengvo kognityvinio sutrikimo potipiai. Jie savo ruožtu taip pat gali būti skirstomi: amnezinis lengvas kognityvinis sutrikimas, priklausomai nuo to, ar yra pažeista tik atminties, ar yra ir kitų funkcijų pažeidimų, skirstomas į vienos srities amnezinį lengvą kognityvinį sutrikimą ir kelių sričių amnezinį lengvą kognityvinį sutrikimą. Analogiškai ne amnezinis lengvas kognityvinis sutrikimas, priklausomai nuo to, pažeista viena ar kelios sritys, skiriamas į vienos srities ne amnezinį lengvą kognityvinį sutrikimą ir kelių sričių ne amnezinį lengvą kognityvinį sutrikimą. Šiame darbe vadovaujamosi pastarąja klasifikacija [3, 4]. Amnezinis lengvas kognityvinis sutrikimas dažniausiai progresuoja į Alzheimerio ligą, kuomet neamnezinis lengvas kognityvinis sutrikimas linkęs progresuoti į kitas demencijas, kaip frontotemporalinė, Lewy kūnelių, demencija sergant Parkinsono liga ir kitos [5].

Iki šiol nėra bendro sutarimo, koks neuropsichologinių testų rinkinys turėtų būti naudojamas lengvo kognityvinio sutrikimo diagnostikai. Testų pasirinkimas priklauso nuo daugelio veiksnių: teorinio pagrindimo ir tyrėjo kompetencijos, tyrinėjamos problematikos ir pacientų kognityvinio funkcionavimo lygio tyrimo metu. Nepaisant to, kad dažnai taikomi skirtingi testų rinkiniai lengvo kognityvinio sutrikimo tyrimuose, rekomenduojama naudotis testais, apimančiais kuo daugiau kognityvinio funkcionavimo sričių, siekiant tiksliau įvertinti pacientų kognityvinį funkcionavimą bei nustatyti diagnozę [6].

Lietuvoje klinikinėje praktikoje dažniausiai naudojama bendroji kognityvinių funkcijų vertinimo skalė yra Mini protinės būklės tyrimas (MMSE). Mokslinėje literatūroje dažnai aptinkamos ir kitos bendrųjų kognityvinių funkcijų vertinimo skalės: Šešių klausimų pažinimo funkcijų sutrikimų testas (6-CIT) bei Alzheimerio ligos įvertinimo skalės kognityvinė subskalė (ADAS-cog). Iki šiol nėra aišku, kuri iš šių skalų yra pranašesnė vertinant bendrąjį kognityvinį funkcionavimą ir diagnozuojant lengvą kognityvinį sutrikimą.

Tyrimo tikslas - palyginti MMSE, ADAS-cog ir 6-CIT galimybes išskiriant lengvo kognityvinio sutrikimo potipius, kurie gali būti reikšmingi Alzheimerio ligos prognozavimui. Šiame darbe keliami hipotezė, kad MMSE, ADAS-cog ir 6-CIT neleidžia diferencijuoti pacientų pagal lengvo kognityvinio sutrikimo potipius.

TYRIMO OBJEKTAS IR METODAS

Tyrimui buvo atrinkti pacientai, vyresni nei 45 metų

amžiaus, turintys nusiskundimų dėl atminties sutrikimų ir pasirašę informuotą sutikimą dalyvauti tyrime. Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, sergantys epilepsija, turintys dekompensuotą širdies, inkstų ar kepenų nepakankamumą, patyrę sunkią galvos traumą ar turintys psichikos sutrikimų. Siekiant ekskluduoti depresijos diagnozę, pildyta Geriatrinė depresijos skalė (GDS). Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurių GDS daugiau nei 6 balai. Atrinkti pacientai buvo tirti bendrųjų kognityvinių funkcijų vertinimo skalėmis bei jiems atliktas detalus neuropsichologinis ištyrimas (vertintos šios kognityvinės funkcijos: atmintis, dėmesys, kalba, vizualiniai-erdviniai gebėjimai ir vykdomasis funkcionavimas), kurio pagrindu buvo išskirti 4 lengvo kognityvinio sutrikimo potipiai.

Tyrimo buvo naudotos bendrosios kognityvinių funkcijų vertinimo skalės, skirtos greitam bendro kognityvinio funkcionavimo įvertinimui.

Šešių klausimų pažinimo funkcijų sutrikimų testu (6-CIT) [7, 8] vertinama atmintis, dėmesys ir orientacija. Nurodomas vertinimas: 0-7 balai – norma, 8-9 balai – abejotinas/ lengvas sutrikimas, 10-28 balai – vidutinis/ sunkus sutrikimas. P. Brooke ir R. Bullock [9] pateikia, kad testo jautrumas yra 90%, o specifiškumas – 100%.

Protinės būklės mini tyrimu (MMSE) [10] vertinama paciento orientacija laike ir vietoje, naujos informacijos įsiminimas (fiksacinė atmintis), dėmesys, skaičiavimas, kalbos ir konstrukciniai gebėjimai. Rezultatai interpretuojami taip: 25 – 30 balų – nėra kognityvinių funkcijų sutrikimų, 21 – 24 balai – lengvas kognityvinis sutrikimas, 11 – 20 balų – vidutinio sunkumo kognityvinis sutrikimas, 0 – 10 balų – sunkus kognityvinis sutrikimas [11]. Dažniausiai literatūroje nurodomas metodikos patikimumas yra per 0,65 [10, 12]. Pateikiamas metodikos jautrumas yra 85%, o specifiškumas – 89% [13].

Alzheimerio ligos įvertinimo skalės kognityvinė subskalė (ADAS-cog) sudaro 12 subtestų, skirtų kognityvinių funkcijų (atminties, orientacijos, kalbos ir praxio) įvertinimui. Atminties funkcija vertinama žodžių atsiminimo ir atpažinimo užduotimis, vertinant testo vykdymo instrukcijų ir ilgalaikį atsiminimą [14]. Vertinama orientacija savyje, vietoje ir laike. Kalbos funkcija vertinama daiktų ir pirštų įvardijimo, nurodymų vykdymo, kalbos sklandumo, šnekamosios kalbos supratimo ir žodžių parinkimo testais. Taip pat vertinama ideacinė ir konstrukcinė praxija. Kiekvienas subtestas vertinamas skalėje nuo 0 iki 5, kur 0 reiškia, kad sutrikimo nėra arba jis nežymus, o 5 – sunkus funkcijos sutrikimas. Šios skalės nurodomas patikimumas yra labai aukštas – svyruoja nuo 0,92 iki 0,99 [14, 15]. Skalės jautrumas yra 89,19%, o specifiškumas – 88,53% [16].

1 lentelė. Įtrauktų pacientų pagrindinės demografinės charakteristikos

Demografinės charakteristikos		
Lytis	Vyrai	31 (27,2%)
	Moterys	83 (72,8%)
Amžius	Bendras	69,43 ± 8,73
	Vyrai	69,32 ± 10,23
	Moterys	69,47 ± 8,17
Išsilavinimas		13,06 ± 2,92

2 lentelė. Tiriamosios grupės pasiskirstymas pagal lengvo kognityvinio sutrikimo tipą

Lengvo kognityvinio sutrikimo tipas	Abs.sk. (%)
Amnezinis vienos srities	20 (17,5)
Amnezinis kelių sričių	78 (68,4)
Neamnezinis vienos srities	11 (9,6)
Neamnezinis kelių sričių	5 (4,4)

3 lentelė. Bendrųjų kognityvinių funkcijų skalių įverčių skirtumai keturiose lengvo kognityvinio sutrikimo potipiuose

Kognityvinių funkcijų skalės	Kriterijaus reikšmė	Laisvės laipsniai	Kriterijaus statistinis reikšmingumas
6-CIT suma	2,995	3	0,392**
MMSE suma	1,847	3	0,143*
ADAS-cog suma	5,437	3	0,002*
ADAS1: Žodžių atsiminimo užduotis	4,640	3	0,200**
ADAS2: Daiktų ir pirštų įvardijimas	1,870	3	0,600**
ADAS3: Nurodymai	2,657	3	0,448**
ADAS4: Konstrukcinė praxsija	2,640	3	0,451**
ADAS5: Ilgalaikis atsiminimas	9,981	3	0,019**
ADAS6: Ideacinė praxsija	6,796	3	0,079**
ADAS7: Orientacija	2,860	3	0,414**
ADAS8: Žodžių atpažinimas	7,169	3	0,067**
ADAS9: Testo vykdymo instrukcijų prisiminimo sutrikimas	2,417	3	0,490**
ADAS10: Kalbos sutrikimas	0,710	3	0,871**
ADAS11: Snekamosios kalbos supratimo sutrikimas	4,936	3	0,268**
ADAS12: Žodžių parinkimo sutrikimas	7,931	3	0,047**

Pastaba. * pagal vieno faktoriaus dispersinę analizę. ** pagal medianos kriterijų

Tiriamieji. Informuotą sutikimą pasirašė ir pirminėje atrankoje dalyvavo 490 tiriamųjų. Tyrimui buvo atrinkta 114 pacientų, kuriems nustatytas lengvas kognityvinis sutrikimas. Tai sudarė 23,3% visų vertintų pacientų.

Didžioji dalis įtrauktų tiriamųjų buvo moterys (72,8%, 1 lentelė). Tiriamųjų amžius svyravo nuo 45 iki 88 metų (amžiaus vidurkis 69,43 ± 8,73). Vyrių ir moterų grupėse amžiaus vidurkiai statistiškai reikšmingai nesiskiria ($p > 0,05$; $t = -0,08$). Tiriamųjų išsilavinimo vidurkis 13,06 ± 2,92 (nuo 10 iki 21 metų).

Atliekant rezultatų analizę buvo taikyti šie statistiniai metodai: Kolmogorovo-Smirnovio z kriterijus, Stjudento t kriterijus, vieno faktoriaus dispersinė analizė, medianos kriterijus.

REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

Išskirti 4 lengvo kognityvinio sutrikimo potipiai: amnezinis vienos srities, amnezinis kelių sričių, neamnezinis vienos srities ir neamnezinis kelių sričių lengvas kognityvinis sutrikimas (2 lentelė).

4 lentelė. ADAS-cog skalės ir dviejų jos poskalių klaidų vidurkiai keturiose lengvo kognityvinio sutrikimo grupėse

ADAS-cog poskalės	Amnezinio vienos srities LKS grupė N = 20	Amnezinio kelių sričių LKS grupė N = 78	Neamnezinio vienos srities LKS grupė N = 11	Neamnezinio kelių sričių LKS grupė N = 5
ADAS-cog suma	13,05 ± 4,05	18,64 ± 6,25	14,91 ± 6,07	16,60 ± 5,55
Ilgalaikis atsiminimas	4,45 ± 1,61	5,72 ± 1,97	4,82 ± 1,40	5,80 ± 2,39
Žodžių parinkimo sutrikimas	0,10 ± 0,31	0,41 ± 0,57	0,27 ± 0,47	0,00 ± 0,00

Didžiajai daliai tiriamųjų nustatytas amnezinis kelių sričių lengvas kognityvinis sutrikimas (68,4%). Mažiausiai daliai tiriamųjų nustatytas neamnezinis vienos (9,6%) ir kelių sričių (4,4%) lengvas kognityvinis sutrikimas.

Apskaičiuotos bendrųjų kognityvinių funkcijų vertinimo skalių tarpusavio koreliacijos, naudojant Spearman'o ρ koreliacijos koeficientą. Gauti rezultatai parodė, kad didėjant klaidų skaičiui ADAS-cog, didėja klaidų skaičius bei vertinimas 6-CIT (0,407; $p < 0,05$) ir mažėja balų skaičius MMSE (-0,603; $p < 0,05$). Taip pat didėjant klaidų skaičiui 6-CIT, mažėja MMSE balų skaičius (-0,503; $p < 0,05$).

Toliau buvo skaičiuojama, ar skalių įverčiai skiriasi keturiose lengvo kognityvinio sutrikimo grupėse. Statistiškai reikšmingi skirtumai tarp lengvo kognityvinio sutrikimo potipių aptikti tik vertinant bendrą ADAS-cog skalės sumą ($F = 5,437$; $p = 0,002$) (3 lentelė).

Vertinant atskiras ADAS-cog poskales, statistiškai reikšmingi skirtumai tarp grupių stebimi tik ilgalaikio atsiminimo ir žodžių parinkimo poskalėse.

Vidutiniškai daugiausia klaidų padaro pacientai su amneziniu kelių sričių lengvu kognityviniu sutrikimu. ADAS-cog sumos vidurkiai statistiškai reikšmingai skiriasi tik amnezinio vienos ir kelių sričių lengvo kognityvinio sutrikimo grupėse ($p = 0,001$, pagal Tamhane kriterijų).

Kitos grupės tarpusavyje statistiškai reikšmingai nesisiskiria ($p > 0,05$). Statistiškai reikšmingi skirtumai tarp grupių aptinkami ir ilgalaikio atsiminimo bei žodžių parinkimo poskalėse (3 lentelė). Daugiausia klaidų (4 lentelė) ilgalaikio atsiminimo užduotyje padaro pacientai su amneziniu ir neamneziniu kelių sričių lengvu kognityviniu sutrikimu, o mažiausiai – su amneziniu vienos srities lengvu kognityviniu sutrikimu. Pacientams su amneziniu kelių sričių lengvu kognityviniu sutrikimu sunkiausia parinkti žodžius – jie šioje poskalėje padaro daugiausiai klaidų.

IŠVADOS

1. Skalės, vertinančios bendrą kognityvinį funkcionavimą, nepadeda diferencijuoti pacientų pagal lengvo kognityvinio sutrikimo tipą.

2. Skalės tik parodo, ar yra kognityvinių funkcijų pažeidimas ir kokio gylio.

3. Lengvo kognityvinio sutrikimo tipų išskyrimas yra

naudingas prognostine prasme; kadangi bendrosios kognityvinio funkcionavimo vertinimo skalės nepadeda išskirti lengvo kognityvinio sutrikimo tipų, jų prognostinė vertė lieka abejotina.

Literatūra

1. Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Schaid 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.
2. Portet F, Ousset PJ, Visser PJ, Frisoni GB, Scheltens Ph, Vellas B, Touchon J. MCI working group of the European Consortium on Alzheimer's disease (EADC). Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI working group of the European Consortium on Alzheimer's disease (EADC). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:714-718.
3. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2001;58:1985-1992.
4. Golomb J, Kluger A, Ferris SH. Mild cognitive impairment: Historical development and summary of research. *Dialogues Clin Neurosci*. 2004;6(4):9-25.
5. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004;256(3):183-194.
6. Nelson AP, O'Connor MG. Mild cognitive impairment: A neuropsychological perspective. *CNS Spectrum*. 2008;13(1):56-64
7. Katzman R, Brown T, Fuld P, Peck A, Schechter R, Schimmel H. Validation of a short Orientation-Memory-Concentration Test of cognitive impairment. *Am J of Psychiat*. 1983;140(6):734-739.
8. Najūtė G., Petrikonis K., Rastenytė D. Trumpos atrankinės pažinimo funkcijų sutrikimų įvertinimo skalės. *Neurologijos seminarai*. 2009;13(42):183-190.
9. Brooke P, Bullock R. Validation of a 6 item cognitive impairment test with a view to primary care usage. *Int J Geriatr Psych*. 1999;14:936-940
10. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res*. 1975;12:189-198.
11. Mungas D. In-office mental status testing: a practical guide. *Geriatrics*. 1991;46(7):54-58.
12. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary, 3rd Edition. Oxford University Press, New York, 2006.
13. Grigoletto F, Zappala G, Anderson DW, Lebowitz BD. Norms for the Mini-Mental State Examination in a healthy population. *Neurology*. 1999;53(2):315-320.
14. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J of Psychiat*. 1984;141(11):1356-1364.

15. Emilien G, Durlach C, Antoniadis A, Van Der Linden M, Maloteaux J. Memory: Neuropsychological, imaging, and psychopharmacological perspectives. Psychology Press, New York, 2004.

16. Monllau A, Pena-Casanova J, Blesa R, Aquilar M, Bohm P, Sol JM, Hernandez G. Diagnostic value and functional correlations of the ADAS-Cog scale in Alzheimer's disease: Data on NORMACODEM project. *Neurologia*. 2007;8:493-501.

THE IMPORTANCE OF GENERAL COGNITIVE FUNCTIONING SCALES IN THE EVALUATION OF MILD COGNITIVE IMPAIRMENT AND ALZHEIMER'S DISEASE PROGNOSIS

Ž. Stepanavičius, V. Adomaitienė

Summary

Key words: cognitive functions, mild cognitive impairment, MMSE, 6-CIT, ADAS-cog.

Still there is no consensus on the neuropsychological test battery that should be used for the diagnostics of mild cognitive impairment. It is recommended to use tests that involve more domains of cognitive functioning in order to make a more precise diagnosis. MMSE, 6-CIT, and ADAS-cog are mostly used scales in clinical practice for the evaluation of general cognitive functioning. It is not clear which one of these scales has more advantages in evaluation of general cognitive functioning and diagnostics of mild cognitive impairment. Therefore, the aim of this study is to compare the potential of MMSE, ADAS-cog, and 6-CIT in discriminating the subtypes of mild cognitive impairment which can be significant in the prognosis of Alzheimer's disease. It is hypothesized that MMSE, ADAS-cog, and 6-CIT cannot discriminate the subtypes of mild cognitive impairment. Method: Six Item Cognitive Impairment Test, Mini Mental State Examination, and Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale were used in this study. 114 patients with mild cognitive impairment were selected for the study. Results: Statistically significant differences between the subtypes of mild cognitive impairment were determined only comparing the ADAS-cog scale sum. A more detailed comparison showed that statistically significant differences between the subtypes were determined in the ADAS-cog subscales of Delayed recall and Word-finding difficulty in spontaneous speech subscales. Conclusions: Scales that are used for evaluation of general cognitive functioning, are not helpful in discriminating the subtypes of mild cognitive impairment. The scales are only helpful in determining disordered cognitive functioning and its severity. Distinguishing the types of mild cognitive impairment is helpful in terms of prognosis; since scales of general cognitive functioning are not helpful in determining the types of mild cognitive impairment, their prognostic value is questionable.

Correspondence to: z.stepanavicius@gmail.com

Gauta 2012-08-30