

Łagodne zaburzenia poznawcze: czym są i jak je leczyć?

Mild cognitive impairment: what's that and how to treat it?

Magdalena Wilk-Maciejewska, Bartosz Łoza, Iwona Patejuk-Mazurek, Joanna Pałka

Klinika Psychiatrii, Oddział Fizjoterapii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia im. prof. Jana Mazurkiewicza



Magdalena Wilk-Maciejewska

Asystentka w Klinice Psychiatrii Oddziału Fizjoterapii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Zainteresowania profesjonalne: farmakoterapia, psychoterapia, medycyna stanów nagłych. Hobby: analiza debiutów giełdowych.

STRESZCZENIE

Łagodne zaburzenia funkcji poznawczych są zespołem heterogennym. 30% z nich ulegnie konwersji do otępienia, część utrzyma się na stabilnym poziomie, a niektóre ulegną poprawie.

W artykule zwrócono uwagę na kluczową rolę diagnostyki, która pozwala wykryć odwracalne przyczyny MCI, jak również pozwala przewidzieć, u których chorych nastąpi konwersja do otępienia. Nie ma oczywistych standardów farmakoterapii. W artykule omówiono leki takie jak donepezil, nicergolina czy *Ginkgo biloba*, które mogą mieć terapeutyczne działanie w MCI.

Słowa kluczowe: łagodne zaburzenia poznawcze, MCI, donepezil, nicergolina, *Ginkgo biloba*

ABSTRACT

Mild cognitive impairment is a heterogeneous syndrome. 30% of all MCI patients will progress to dementia, some of patients remain stable, and some cases will resolve. The article draws attention to the crucial role of diagnostics, because it can detect reversible causes of MCI, as well as it allows to predict which MCI patients will convert to dementia. There is no obvious standard of pharmacotherapy. The article reviews drugs, like donepezil, nicergoline, and *Ginkgo biloba* that can potentially have therapeutic effect in MCI.

Key words: mild cognitive impairment, MCI, donepezil, nicergoline, *Ginkgo biloba*

NAJWAŻNIEJSZE

Farmakoterapia łagodnych zaburzeń poznawczych obejmuje inhibitory cholinesterazy (donepezil), środki naczyniowe (nicergolina) oraz czynniki nootropowe (*Ginkgo biloba*).

HIGHLIGHTS

Pharmacotherapy for MCI includes cholinesterase inhibitors (donepezil), vasoactive medications (nicergoline) and nootropic agents (*Ginkgo biloba*).

WSTĘP

Od 1982 r. funkcjonuje definicja łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych, która początkowo powstała, by wypełnić lukę między zaburzeniami pamięci związanymi z wiekiem (AAMI, *age-associated memory impairment*) a zaburzeniami funkcji poznawczych integralnymi z procesem otępiennym. Początkowo sądzono, że MCI jest po prostu stadium przejściowym między fizjologicznym procesem starzenia a otępieniem. Obecnie wiadomo, że tylko u 30% pacjentów z MCI rozwinię się w krótkim czasie pełnoobjawowy zespół otępienny, a samo rozpoznanie MCI nie rozstrzyga dalszych losów chorego [1, 2].

DEFINICJE

Łagodne zaburzenia poznawcze (MCI, *mild cognitive impairment*) stanowią heterogenną, jak dotąd nieprecyzyjnie sklasyfikowaną grupę objawów klinicznych, którym przypisuje się zwiększone ryzyko konwersji do otępienia. Wraz z postępującym procesem starzenia się populacji rośnie rozpowszechnienie zaburzeń funkcji poznawczych, co wymaga dokładnej diagnostyki różnicującej, ukierunkowanej na odwracalne i nieodwracalne przypadki MCI.

Jak dotąd nie udało się ustalić precyzyjnej granicy między zależnym od wieku osłabieniem funkcji poznawczych, łagodnymi zaburzeniami poznawczymi i wczesnymi postaciami zaburzeń otępiennych [3]. Grupa MCI została po raz pierwszy wyodrębniona przy opisie trzeciej fazy Skali Ogólnej Deterioracji (GDS, Global Deterioration Scale). Od tamtego czasu powstało wiele kryteriów diagnostycznych.

Kryteria diagnostyczne łagodnego zaburzenia neurokognitywnego (MCD, *mild neurocognitive disorder*) według DSM-V [4]:

- A. Łagodne pogorszenie funkcji poznawczych dotyczące jednej lub więcej funkcji (uwaga, funkcje wykonawcze, uczenie się i pamięć, funkcje językowe, percepcyjno-motoryczne, poznanie społeczne) w porównaniu z dotychczasowym funkcjonowaniem:
1. Skargi na łagodne upośledzenie funkcji poznawczych wyrażane przez chorego, jego rodzinę lub lekarza.
 2. Łagodne upośledzenie funkcji poznawczych, stwierdzone obiektywnie, najlepiej, jeśli jest udokumentowane za pomocą testów neuropsychologicznych.
- B. Zaburzenia funkcji poznawczych nie wpływają na samodzielne, codzienne funkcjonowanie.

- C. Deficyty poznawcze nie występują wyłącznie w okresach zaburzeń świadomości.
- D. Zaburzenia funkcji poznawczych nie mogą być wynikiem innej choroby psychicznej (np. epizod depresji, schizofrenia).

Kryteria diagnostyczne MCI według Mayo Clinic Group:

1. Skargi na upośledzenie pamięci wyrażane przez chorego, jego rodzinę lub lekarza.
2. Prawidłowa codzienna aktywność życiowa.
3. Prawidłowe ogólne funkcjonowanie poznawcze.
4. Obiektywnie stwierdzone pogorszenie pamięci lub upośledzenie innego obszaru poznawczego, potwierdzone badawczo, z odchyleniem standardowym 1,5–2 poniżej wartości odpowiednich dla wieku badanego.
5. Wynik 0,5 w Klinicznej Skali Oceny Deterioracji (CDR, Clinical Deterioration Rating).
6. Brak otępienia [5].

ETIOPATOGENEZA

Przyczyny MCI są różnorodne, stąd różne obrazy tego zaburzenia. Najczęściej wyróżnia się trzy podtypy MCI:

1. Amnestyczne MCI – zaburzeniu ulega jedna funkcja poznawcza – pamięć.
2. MCI z zaburzoną jedną funkcją poznawczą, ale inną niż pamięć.
3. Uogólnione MCI – z nieznacznie zaburzoną więcej niż jedną funkcją poznawczą.

W zależności od podtypu prezentowanych zaburzeń mogą się rozwinąć różne obrazy i typy otępienia:

1. Z typu amnestycznego MCI najczęściej rozwija się choroba Alzheimera (AD).
2. Typ z zaburzoną więcej niż jedną funkcją poznawczą może przechodzić w AD lub otępienie naczyniowe (VaD).
3. Typy z zaburzoną jedną funkcją inną niż pamięć sugerują możliwe otępienie czołowo-skroniowe (FTD) lub otępienie z ciałami Lewy'ego (DLB), otępienie naczyniowe (VaD) lub otępienie w przebiegu choroby Parkinsona (PDD) [1].

Jednak nie każde MCI ulegnie konwersji w zaburzenia otępienne. Badania amerykańskie wykazują, że w ciągu roku jedynie u 12% osób z MCI zaburzenia się pogłębią [5]. Czynniki predysponującymi są: podeszły wiek, niski poziom wykształcenia, nosicielstwo genu *ApoE*, obecność zaburzeń psychomotorycznych, zmiany neurodegeneracyjne.

Tabela 1. Czynniki ryzyka MCI.

	Modyfikowalne	Niemodyfikowalne
Somatyczne	<ul style="list-style-type: none"> • nadciśnienie tętnicze • hipercholesterolemia • otyłość • niedobory pokarmowe (np. B₁₂, kwas foliowy, żelazo) • zaburzenia elektrolitowe • cukrzyca • zaburzenia hormonalne • zespół bezdechu śródseennego 	<ul style="list-style-type: none"> • podeszły wiek • nosicielstwo genu <i>ApoE4</i> • rodzinne występowanie AD • płeć żeńska
Styl życia	<ul style="list-style-type: none"> • brak aktywności fizycznej • palenie papierosów • dieta • nadużywanie alkoholu • używanie narkotyków • niska edukacja • niska aktywność intelektualna • niska aktywność społeczna 	
Psychiatryczne	<ul style="list-style-type: none"> • depresja • psychozy 	
Neurologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • wodogłowie normotensyjne (zespół Hakima) • guzy mózgu • choroby zapalne • choroby autoimmunologiczne • choroby zakaźne OUN 	<ul style="list-style-type: none"> • urazy czaszkowo-mózgowe • przebyte TIA, udary
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • zatrucia • urazy 	

DIAGNOSTYKA

Diagnostyka MCI obejmuje:

1. Badania neuropsychologiczne. Służą one do oceny nasilenia zaburzeń funkcji poznawczych. Poniżej wymieniono narzędzia psychometryczne pomocne w diagnostyce MCI. Są to z reguły narzędzia badające różne aspekty pamięci operacyjnej:
 - Krótka skala oceny stanu psychicznego (MMSE) jest najczęściej stosowaną przesiewową skalą oceny ogólnej sprawności funkcji poznawczych. Ocenia orientację w czasie i miejscu, zapamiętywanie i przypominanie materiału, uwagę, liczenie i funkcje językowe. Maksymalny wynik to 30 punktów, wynik 24–27 punktów sugeruje MCI.
 - Montrealska skala oceny funkcji poznawczych (MoCA) – może być również używana jako skala przesiewowa. Podkreśla się znaczną czułość skali w diagnozie deficytów poznawczych, będących wynikiem zmian w strukturach podkorowych i czołowych. Ocenia uwagę, procesy pamięciowe (w tym pamięć operacyjną), zdolności językowe,

funkcje wzrokowo-przestrzenne, myślenie koncepcyjne, zdolności kalkulacyjne oraz orientację co do miejsca i czasu [2, 6, 7].

- Test łączenia punktów (TMT, Trail Making Test, wersja A i B) – ocenia szybkość psychomotoryczną oraz procesy wzrokowo-przestrzenne pamięci operacyjnej.
- Test Stroopa (Color-Word Interference Test) – wymaga skupienia uwagi i utrzymania jej przez czas trwania testu, a ponadto zdolności do kontroli i przełączania między materiałem werbalnym i niewerbalnym.
- Test N-back – ocenia uwagę i pamięć operacyjną.
- Test Sortowania Kart Wisconsin (WCST, Wisconsin Card Sorting Test) – bada pamięć operacyjną i funkcje wykonawcze, koncentrację uwagi, efektywność myślenia, zdolność wykorzystywania nowych informacji i rezygnacji z niepotrzebnych już schematów poznawczych [8].

2. Badania laboratoryjne. Skupiają się one głównie na eliminacji potencjalnie odwracalnych przyczyn MCI:
 - Zaleca się standardowe wykonanie badań: morfologii, poziomu elektrolitów, hormonów tarczycy, parametrów wątrobowych i nerkowych, cholesterolu, stężenia witaminy B₁₂ i kwasu foliowego, żelaza, VDRL, OB, CRP, ciśnienia tętniczego i EKG.
 - Możemy wykonać również bardziej specjalistyczne badania laboratoryjne, takie jak badanie na obecność HIV, boreliozę, przeciwciał ANA, badania toksykologiczne i EEG.
 - Istotną podczas diagnostyki MCI jest ocena ryzyka konwersji do otępienia. Istnieją biomarkery, dzięki którym można określić zwiększenie tego ryzyka. W płynie mózgowo-rdzeniowym obserwuje się wzrost stężenia białka tau/p-tau i obniżenie stężenia Aβ42 w postaciach zagrażających konwersji do otępienia [9]. Badania potwierdzają związek między czynnikami neuroplastycznymi, np. stężeniem NGF w surowicy, a zdolnościami poznawczymi [10].
3. Neuroobrazowanie OUN:
 - W badaniu TK lub MRI u pacjentów z MCI mogą być widoczne niecharakterystyczne zmiany atroficzne, takie jak zmniejszenie objętości hipokampa.
 - W rozpoznaniu i różnicowaniu pomocna jest również pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa. Wykorzystuje się znakowaną węglem C-11 sondę białkową PIB i znacznik fluorowy [f-18]FD-DNP, które umożliwiają detekcję *in vivo* złogów β-amyloidu [11].
 - Złogi β-amyloidu można również wykryć w siatkówce oka, stosując kurkuminę (jako znacznik fluorescencyjny). Badanie jest stosunkowo proste i nieinwazyjne. Czułość badania to 100%, a specyficzność 80,6% [12].
 - Test węchu. Ostatnie amerykańskie badania wykazały korelację między nieprawidłową identyfikacją zapachu, biomarkerami neurodegeneracji, złogami β-amyloidu, zaburzeniami pamięci a konwersją MCI w AD [13].

LECZENIE

Obecnie nie rekomenduje się rutynowo farmakoterapii w MCI. Pacjentom należy zaproponować regularną ocenę stanu klinicznego, np. co 3–6 miesięcy, w zależności od potrzeb, treningi pamięci oraz psychoedukację [14]. Oczywiście takie stanowisko jest bardzo względne. Ponieważ najkorzystniej jest rozpocząć terapię w fazie

wczesnych zaburzeń (jak zresztą w każdej chorobie), nie można z tego rezygnować.

W farmakoterapii MCI zastosowanie znalazły inhibitory cholinesterazy, takie jak donepezyl, leki wazoaktywne, jak nicergolina, oraz nootropowe, jak *Ginkgo biloba*. Większość z tych leków jest stosowana w MCI przy ograniczonych podstawach empirycznych, co jednak nie oznacza, że takie oddziaływania są nieefektywne. Idealny lek powinien zarówno korzystnie wpływać na deficyty funkcji poznawczych, jak i zapobiegać postępowi otępienia.

Inhibitory cholinesterazy. W badaniach klinicznych miały raczej negatywne wyniki w terapii MCI [3]. W niektórych jednak pracach (donepezyl) uzyskano zauważalną poprawę [15].

Nicergolina. Jest to lek badany i używany od 40 lat w celu usprawnienia krążenia mózgowego i obwodowego. Jego działanie jest kojarzone tradycyjnie z usprawnieniem mikrokrążenia. Ciekawą i obiecującą właściwością jest zwiększenie pod wpływem nicergoliny stężenia NGF przy równoczesnym zwiększeniu gęstości receptora p75 NGFR, co wpływa na poprawę funkcji synapsy cholinergiczej [16]. Skuteczność nicergoliny w łagodnych zaburzeniach poznawczych i otępieniach była oceniana w 14 badaniach klinicznych, z których płynię wnioszek, iż może ona być pomocna w leczeniu zaburzeń funkcji poznawczych u osób w wieku podeszłym [14]. Przy stosowaniu nicergoliny należy pamiętać, by nie łączyć jej z α- i β-blokerami.

***Ginkgo biloba* (miłorząd dwuklapowy).** Flawonoidom, terpenoidom i laktonom terpenowym w ekstrakcie z *Ginkgo biloba* przypisuje się zmniejszenie lepkości krwi, rozszerzenie naczyń krwionośnych, zwiększenie syntezy neuroprzekaźników, właściwości antyoksydacyjne. Dane dotyczące skuteczności stosowania miłorzębu japońskiego w MCI są zachęcające. Zaleca się dawkę 240 mg/d u pacjentów z MCI [17]. Przy stosowaniu ekstraktu z *Ginkgo biloba* należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących antykoagulanty i leki przeciwagregacyjne. Nie należy łączyć preparatu z lekami grupy SSRI, SNRI ani z inhibitorami monoaminooksydazy [18].

Piracetam. W przeglądzie 24 badań, w których wzięło udział 11 959 uczestników, nie wykazano skuteczności piracetamu u pacjentów z MCI [19].

Winpocetyna. Podstawowym mechanizmem protekcyjnym jest blokowanie kanałów NA⁺ i hamowanie aktyw-

ności PDE, dzięki czemu lek korzystnie wpływa na przepływ mózgowy. Wykazuje działanie antyoksydacyjne. Brakuje wystarczających danych, aby stosować winpocetynę w łagodnych zaburzeniach poznawczych [20].

Kolostrylina. Bogaty w prolinę polipeptyd wykazuje pozytywne rezultaty w terapii chorób neurodegeneracyjnych. Szczególne zainteresowanie budzi składnik kolostryliny, aktywny nonapeptyd, który wykazuje właściwości zapobiegające agregacji β -amyloidu oraz sprzyjające niszczeniu już powstałych złogów [21]. Wymagane są jednak dalsze badania.

PODSUMOWANIE

1. Częstość rozpoznawania MCI stale się zwiększa, co wynika z wielu przyczyn medycznych i pozamedycznych. Do tych najważniejszych należą: postępujące starzenie się społeczeństw – wydłużanie życia, eksploatacyjny styl życia, a także „epidemiczny” wzrost częstości zaburzeń depresyjnych i metabolicznych.
2. Łagodne zaburzenia poznawcze wymagają dokładnej diagnostyki, ukierunkowanej na wykluczenie przyczyn odwracalnych i pozwalającej ocenić ryzyko konwersji do otępień.
3. Zaleca się kontrolę funkcji poznawczych, m.in. przy użyciu testów neuropsychologicznych, np. co 3–6 miesięcy, treningi pamięci i psychoedukację.
4. Dysponujemy ograniczonymi danymi empirycznymi na temat skuteczności farmakoterapii w MCI. Możliwe jest zastosowanie inhibitorów cholinesterazy (jak donepezil) lub środków wazoaktywnych (jak nicergolina lub *Ginkgo biloba*).

PIŚMIENNICTWO

1. Podemski R. *Kompendium neurologii. Via Medica, Gdańsk 2008; 169: 352-353.*
2. Talarowska M, Florkowski A, Zboralski K, Gałeczki P. Skala MoCA i MMSE w diagnozie łagodnych zaburzeń poznawczych. *Psychiatria i Psychoterapia 2011; 7(1): 13-20.*
3. Sadock B.J., Sadock V.A., Ruiz P.: *Comprehensive textbook of psychiatry, Lippincott Williams & Wilkins 2009.*
4. *American Psychiatric Association, Diagnostic and statistical manual of mental disorder, fifth edition, American Psychiatric Publishing, Washington 2013; 605.*
5. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. *Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol 1999; 56(3): 303-308.*
6. Lee JY, Dong Woo L, Cho SJ, Na DL, Hong Jin Jeon, Kim SK, You Ra Lee, Youn JH, Kwon M, Lee JH, Maeng JC. *Brief screening for*

mild cognitive impairment in elderly outpatient clinic: validation of the Korean version of the Montreal Cognitive Assessment. J Geriatr Psychiatry Neurol 2008; 21: 104-110.

7. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. *The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc 2005; 53: 695-699.*
8. Bednarski P, Łoza B, Patejuk-Mazurek I, Polikowska M. *Dysfunkcje neuropsychologiczne – implikacje dla leczenia MCI i AD. Neuropsychiatria 2010; 2(2): 53-60.*
9. Leszek J. *Choroby otępienne. Teoria i praktyka. Continuo, Wrocław 2011; 321-330.*
10. 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.*
11. Gabryelewicz T. *Management of mild cognitive disorders. Aktualn. Neurol. 2004; 4: 167-170.*
12. Cassels C. *Simple Eye Tests to Detect Alzheimer's Disease in the Works, Medscape Medical News, Conference News 2014.*
13. Jeffrey S. *Loss of Smell Linked to Brain Abnormality, Transition to AD, Medscape Medical News, Conference News 2014.*
14. Sobów T. *Praktyczna psychogeriatrya, wyd. Continuo 2010: 145.*
15. Birks J, Flicker L. *Donepezil for mild cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3: doi: 10.1002/14651858.*
16. Vetulani J. *Nicergolina – stary lek z nowymi perspektywami. Neuropsychiatria 2014; 6(1): 49-59.*
17. Ihl R, Bachinskaya N, Korczyn AD, Vakhapova V, Tribanek M, Hoerr R, Napryeyenko O. *Efficacy and safety of a once-daily formulation of Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia with neuropsychiatric features: a randomized controlled trial. Int J Geriatr Psychiatry 2011; 26(11): 1186-1194.*
18. Gavrilova S, Preuss UW, Wong JW, Hoerr R, Kaschel R, Bachinskaya N. *Efficacy and safety of Ginkgo biloba extract EGb 761 in mild cognitive impairment with neuropsychiatric symptoms: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-center trial. Int J Geriatr Psychiatry 2014; Mar 16.*
19. Flicker L, Grimley Evans J. *Piracetam for dementia or cognitive impairment (review), the Cochrane collaboration, 2012.*
20. Szatmári S, Whitehouse P. *Vinpocetine for cognitive impairment and dementia, Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group, online: 20.01.2003.*
21. Janusz M, Zabłocka A. *Colostrinin: a proline-rich polypeptide complex of potential therapeutic interest. Cell Mol Biol 2013; 59(1): 4-11.*

Adres do korespondencji:

Magdalena Wilk-Maciejewska
Klinika Psychiatrii WUM
05-802 Pruszków, ul. Partyzantów 2/4
e-mail: klinika@tworki.com.pl