



Badania neuropsychologiczne czynności kory przedczołowej w depresji powyżej 50 roku życia i w łagodnych zaburzeniach poznawczych

Neuropsychological evaluation of prefrontal cortex function in patients aged over 50, with depression or mild cognitive impairment

ALINA BORKOWSKA¹, AGNIESZKA KAŁWA², MARZENA ZIÓŁKOWSKA-KOCHAN³, JANUSZ RYBAKOWSKI⁴

- Z: 1. Zakładu Neuropsychologii Klinicznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy
2. Oddziału Klinicznego Samodzielnej Pracowni Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
3. Katedry i Zakładu Neurofizjologii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy
4. Kliniki Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej w Poznaniu

STRESZCZENIE

Cel. Porównanie wykonania testów neuropsychologicznych, oceniających funkcje „czołowe”, przez dobrane grupy chorych w wieku powyżej 50 roku życia z rozpoznaniem depresji nawracającej i łagodnych zaburzeń poznawczych (MCI).

Metoda. Badaniem objęto 30 osób z depresją w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej (21 kobiet i 9 mężczyzn, średnia wieku $55,4 \pm 4,7$ lat) oraz 30 osób z MCI (21 kobiet i 9 mężczyzn, średnia wieku $61,9 \pm 5,6$ lat). Grupę kontrolną stanowiło 30 osób zdrowych (20 kobiet i 10 mężczyzn, średnia wieku $59,7 \pm 7,7$ lat). Do oceny nasilenia depresji zastosowano 17-punktową skalę depresji Hamiltona, a do oceny nasilenia globalnych zaburzeń poznawczych skalę Mini Mental State Examination (MMSE). Do oceny neuropsychologicznej użyto testów badających funkcje „czołowe”: Trail Making Test (TMT), test Stroopa, Wisconsin Card Sorting Test (WCST) oraz test N-back.

Wyniki. Średnie nasilenie objawów depresji wynosiło w grupie depresji $23,9 \pm 3,7$, a w grupie MCI $4,5 \pm 1,4$ punktów, natomiast średni wynik w skali MMSE – $29,1 \pm 1,3$ w grupie depresji i $25,3 \pm 0,9$ w grupie MCI. Zarówno osoby chore na depresję, jak osoby z MCI uzyskały istotnie niższe wyniki we wszystkich testach neuropsychologicznych, w porównaniu z osobami zdrowymi. Chorzy z MCI uzyskali podobne wyniki w teście TMT A oraz teście Stroopa jak chorzy z depresją. Wykonanie testów WCST oraz N-back, które oceniają procesy pamięci operacyjnej oraz funkcje wykonawcze, u chorych z MCI było znacznie gorsze, niż u chorych na depresję.

Wnioski. Przy zastosowaniu testów WCST i N-back wykazaliśmy, że u chorych na depresję powyżej 50 roku życia w okresie nasilonych objawów choroby występują zaburzenia funkcji czołowych o umiarkowanym nasileniu. Natomiast w grupie osób z MCI, przy nieobecności objawów depresji, zaburzenia czynności kory czołowej mierzone tymi testami były bardzo głębokie, wielokrotnie przekraczające odchylenia spotykane u chorych na depresję.

SUMMARY

Objectives. The aim of the study was to compare the performance on neuropsychological tests that assess “frontal” functions, in matched groups of patients aged over 50 years, with the diagnosis of either recurrent depression or mild cognitive impairment (MCI).

Methods. Participants in the study were 30 patients with depression in the course of unipolar affective disorder (21 female, 9 male, mean age 55.4 ± 4.7 years) and 30 MCI subjects (21 female, 9 male, mean age 61.9 ± 5.6 years). The control group were 30 healthy persons (20 female, 10 male, mean age 59.7 ± 7.7 years). Depression was assessed using the 17-item Hamilton depression scale, while the Mini Mental State Examination (MMSE) served to estimate global cognitive impairment. Neuropsychological evaluation entailed the following “frontal” tests: the Trail Making Test (TMT), the Stroop test, the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) and the N-back test.

Results. Mean depression scores were 23.9 ± 3.7 and 4.5 ± 1.4 points in the depressed group and in MCI subjects, respectively, while the MMSE mean scores were 29.1 ± 1.3 in depression and 25.3 ± 0.9 in MCI subjects. Both depressive and MCI patients' performance on all the neuropsychological tests was significantly inferior to that of healthy controls. The performance on the WCST and N-back test assessing working memory and executive functions was much poorer in the MCI group than in depressive patients.

Conclusions. Using the WCST and the N-back test we demonstrated that depressed patients aged over 50 years had moderate disturbances of frontal functions during the acute episode. On the other hand, MCI patients with no depressive symptoms had severe disturbances of frontal functions measured by these tests, and their impairment was several times more severe than that in depressive patients.

Słowa kluczowe: depresja / łagodne zaburzenia poznawcze / dysfunkcje poznawcze / testy neuropsychologiczne

Key words: depression / mild cognitive impairment / cognitive dysfunctions / neuropsychological tests

Związek pomiędzy występowaniem objawów depresji a objawami łagodnych zaburzeń poznawczych (*Mild Cognitive Impairment* – MCI) jest w ostatnim czasie przedmiotem licznych badań. Brassens i wsp. [1] zwracają uwagę na bardzo powszechne występowanie objawów MCI w depresji o późnym początku (ok. 60%). Również w badaniach

innych autorów objawy MCI stwierdzono u ok. 40–50% chorych na depresję w podeszłym wieku [2]. Nie jest natomiast jasne, czy depresja może być następstwem, czy też stanowi przyczynę deficytów kognitywnych, ani też, czy występowanie MCI w depresji jest zwiastunem późniejszego pojawienia się otępienia. Niektórzy autorzy uważają,

że depresja znacznie zwiększa ryzyko nasilenia się zaburzeń funkcji poznawczych u osób w podeszłym wieku z subkliniczną postacią choroby Alzheimera [3].

Zaburzenia funkcji poznawczych, takie jak: zmniejszenie szybkości psychomotorycznej, osłabienie uwagi, funkcji przestrzennych i koordynacji wzrokowo-ruchowej, są istotnym elementem obrazu klinicznego depresji. Istotnym problemem są także zaburzenia pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych, które związane są najczęściej z osłabieniem czynności kory czołowej w okresie epizodu depresyjnego [4, 5, 6]. Wykonanie testów mierzących funkcję płatów czołowych jest z reguły gorsze u osób z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, niż u chorych z depresją nawracającą [7, 8].

Wielokierunkowe osłabienie funkcji poznawczych jest podstawowym objawem tzw. łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych (MCI). U części chorych z rozpoznaniem takiego zaburzenia deficyty poznawcze mogą utrzymywać się na podobnym poziomie przez wiele lat, natomiast u ok. 50% stanowią one zapowiedź pojawienia się otępienia, np. choroby Alzheimera. U chorych z rozpoznaniem łagodnych zaburzeń poznawczych jedną z ważnych przyczyn zmian w zachowaniu i osłabieniu możliwości radzenia sobie w sytuacjach społecznych są prawdopodobnie dysfunkcje pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych. Deficyty powyższe mogą bowiem doprowadzać do upośledzenia takich zdolności jak planowanie, rozwiązywanie problemów złożonych, korzystanie z bieżących informacji oraz plastyczność procesów psychicznych, co znacznie utrudnia, lub wręcz uniemożliwia choremu radzenie sobie w trudnych sytuacjach oraz adaptację do zmieniających się warunków otoczenia [9].

CEL

Celem niniejszej pracy było porównanie wykonania testów neuropsychologicznych, oceniających funkcje „czołowe”, przez dobrane grupy chorych w wieku powyżej 50 roku życia z rozpoznaniem depresji nawracającej i łagodnych zaburzeń poznawczych.

OSOBY BADANE

Grupę badaną stanowiło 30 chorych na depresję w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej (21 kobiet i 9 mężczyzn w wieku 51–67 lat, średnia wieku $55,4 \pm 4,7$ lat). Do badań włączono chorych powyżej 50 roku życia, z co najmniej 5-letnim okresem trwania choroby i nasileniem depresji wg 17-punktowej skali depresji Hamiltona równej lub większej od 18 punktów [10]. Średnie nasilenie objawów depresji wynosiło w badanej grupie 24 ± 4 p (rozpiętość 18–32). Kryterium diagnostycznym choroby afektywnej jednobiegunowej było występowanie u badanych osób wyłącznie epizodów depresji oraz nieobecność okresów hipomanii oraz zaburzeń charakterystycznych dla spektrum choroby afektywnej dwubiegunowej.

Dotychczasowy czas trwania choroby wynosił od 5 do 30 lat (średnio $10,5 \pm 6,6$ lat). U badanych osób stwierdzono 3–12 epizodów choroby (średnio 6 ± 2), czas trwania aktual-

negu epizodu chorobowego wynosił od 3 do 12 tygodni (średnio 6 ± 3 tygodnie). Wykształcenie badanych osób liczone w latach nauki wynosiło 8–17 lat (średnio $12,8 \pm 2,4$ lata).

Badanie neuropsychologiczne u chorych na depresję wykonano przed rozpoczęciem leczenia farmakologicznego aktualnego epizodu depresji.

W grupie porównawczej znalazło się 30 osób z rozpoznaniem łagodnych zaburzeń poznawczych – 21 kobiet i 9 mężczyzn, w wieku 51–69 lat, średnia wieku $61,9 \pm 5,6$ lat. Rozpoznanie takie postawiono zgodnie z kryteriami diagnostycznymi zaproponowanymi przez *American Academy of Neurology* [11, 12].

-
-
1. Odczuwane przez pacjenta osłabienie pamięci, potwierdzone przez inną osobę.
 2. Stwierdzone osłabienie pamięci w standardowym teście większe niż przewidują to normy wiekowe.
 3. Zachowane ogólne funkcje myślenia i wnioskowania.
 4. Zachowana normalna aktywność dzienna.
-
-

Rozpoznanie postawione było przez lekarza neurologa i zobiektywizowane badaniem neuropsychologicznym. Zakwalifikowano osoby, które w okresie ostatniego roku zauważyły u siebie istotne pogorszenie pamięci, co potwierdziła przynajmniej jedna osoba z najbliższego otoczenia (małżonek, dzieci, opiekun). Ponadto, osoby te nie wykazywały istotnych zaburzeń w zakresie codziennej aktywności, zmiany w zakresie możliwości realizacji swoich normalnych obowiązków, czy zmniejszenia samodzielności. W teście MMSE uzyskały one wynik w granicach 24–27 punktów (średnio $25,3 \pm 0,9$). W grupie tej nie stwierdzano objawów depresji: nasilenie depresji mierzone wg skali depresji Hamiltona u wszystkich badanych było mniejsze niż 7 punktów. Czas trwania choroby wynosił 2–3 lata, średnio $2,6 \pm 0,4$ lat. Żadna z badanych osób nie była dotychczas z tego powodu leczona farmakologicznie i nigdy nie przyjmowała inhibitorów acetylocholinoesterazy. Wykształcenie badanych osób było podobne jak w grupie chorych na depresję, wynosiło od 8 do 17 lat, średnio $11,7 \pm 5,6$ lat.

Jako grupę referencyjną osób zdrowych przebadano 30 osób zdrowych – 20 kobiet i 10 mężczyzn, w wieku 51–75 lat, średnia wieku $59,7 \pm 7,7$ lat. Osoby te nie wykazywały zaburzeń poznawczych, nie chorowały na poważne choroby somatyczne, psychiczne i nie nadużywały alkoholu.

METODY BADAŃ

Oceny psychometrycznej nasilenia objawów depresji dokonano przy pomocy 17-punktowej skali depresji Hamiltona. Badanie funkcji poznawczych przeprowadzono przy użyciu następujących testów neuropsychologicznych:

1. Skali *Mini-Mental State Examination* do oceny ogólnej sprawności funkcji poznawczych.
2. Testów do oceny dysfunkcji „czołowej”:
 - a) Testu Łączenia Punktów (*Trial Making Test – TMT*) A i B. Część A tego testu polegająca na jak najszybszym połączeniu kół oznaczonych kolejnymi cyframi bada szybkość psychomotoryczną. Wykonanie części B polega na połączeniu naprzemiennie kół oznaczonych kolejnymi cyframi i literami i wymaga utrzymania w pamięci

krótkotrwałej dwóch kryteriów reakcji umieszczonych w przestrzeni (cyfr i liter) oraz sprawnego przełączania pomiędzy nimi. Część B testu angażuje procesy wzrokowo-przestrzennej pamięci operacyjnej.

b) Testu Stroopa (*Color-Word Interference test*). Test ten składa się z dwóch części, pierwszej – oceniającej szybkość czytania nazw kolorów i drugiej – polegającej na nazywaniu koloru druku słowa, przy czym kolor druku słowa nie pokrywa się z kolorem, którego jest desygnatem. Wykonanie testu wymaga utrzymywania w pamięci krótkotrwałej informacji werbalnych oraz manipulowania nimi. Zadanie to angażuje procesy werbalnej pamięci operacyjnej i funkcje wykonawcze.

c) Testu *N-back* do oceny wzrokowej pamięci operacyjnej. W badaniu zastosowano wersję 1-back. Test ten wymaga utrzymania w pamięci operacyjnej cyfr (w tym przypadku aktualnie prezentowanej i bezpośrednio ją poprzedzającej). Na ekranie monitora komputerowego prezentowane są kolejno pojawiające się cztery cyfry w przypadkowej kolejności. Zadaniem osoby badanej jest przyciśnięcie klawisza oznaczonego cyfrą prezentowaną bezpośrednio przed aktualnie wyświetlaną na ekranie. W teście tym ocenia się liczbę reakcji poprawnych i średni czas reakcji.

d) Testu Sortowania Kart Wisconsin (WCST), który jest najważniejszym testem do badania pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych. W ocenie wyników testu bierze się pod uwagę liczbę popełnionych błędów perseweryacyjnych (PR – *perseverative errors*), które polegają na powtarzaniu reakcji, pomimo informacji, że jest ona nieprawidłowa, liczbę błędów nieperseweryacyjnych (NP – *nonperseverative errors*), które polegają na reakcjach przypadkowych, chaotycznych i w znacznym stopniu związane są z zaburzeniami uwagi, a także liczbę poprawnie ułożonych kategorii (CC – *correct categories*), która stanowi wskaźnik efektywności myślenia, % reakcji zgodnej z koncepcją logiczną (% *conc*), świadczącej o zdolności wykorzystania informacji nowych oraz doświadczenia, zgodnie z przyjętą zasadą logiczną, oraz próbę ułożenia 1 kategorii (*1st cat*), która świadczy o możliwościach formułowania koncepcji logicznej.

WYNIKI BADAŃ

W tabl. 1 przedstawiono charakterystykę osób z rozpoznaniem depresji oraz łagodnych zaburzeń poznawczych i grupy kontrolnej osób zdrowych.

Jak wynika z tabl. 1, badani chorzy byli ściśle dobrani pod względem płci i nie różnili się poziomem wykształcenia. Czas trwania choroby był istotnie dłuższy w przypadku chorych na depresję, a nasilenie objawów depresji było u nich znaczne, podczas gdy u chorych z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi nie stwierdzano objawów depresji.

Tablica 2 przedstawia wyniki testów neuropsychologicznych u badanych chorych z depresją oraz łagodnymi zaburzeniami poznawczymi, w porównaniu z grupą osób zdrowych.

Obie grupy badanych chorych istotnie różniły się w zakresie wykonania wszystkich testów neuropsychologicznych z osobami zdrowymi, poza czasem ułożenia 1 kategorii w WCST, gdzie chorzy na depresję i osoby zdrowe uzyskały wyniki podobne.

Grupa chorych na depresję i chorych z MCI nie różniły się istotnie w zakresie wykonania testu TMT A i testu Stroopa A i B. Natomiast chorzy z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych uzyskali wyniki istotnie gorsze, w porównaniu z osobami chorymi na depresję, we wszystkich pozostałych testach. Ich wyniki w skali MMSE były istotnie niższe w porównaniu z chorymi na depresję, co wskazuje na większe ogólne zaburzenia funkcji poznawczych. Chorzy z MCI mieli istotnie dłuższy czas wykonania testu TMT B, co przemawia za większym stopniem zaburzeń wzrokowo-przestrzennej pamięci operacyjnej.

Największe jednak różnice zaobserwowano w wykonaniu testu *N-back* i testu Sortowania Kart Wisconsin. Pomimo, iż wykonanie tych testów przez chorych na depresję było znacznie osłabione w porównaniu z wynikami osób zdrowych, to chorzy z rozpoznaniem łagodnych zaburzeń poznawczych w testach tych uzyskali wyniki bardzo niskie, wskazujące na ciężkie zaburzenia pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych.

Dokonano także korelacji (test Spearmana) pomiędzy czynnikami demograficznymi i klinicznymi choroby a wykonaniem testów neuropsychologicznych przez badanych chorych. W grupie chorych na depresję czas trwania choroby korelował z wykonaniem testu TMT B ($r = 0,59$; $p < 0,001$), a także z wykonaniem testu WCST PR ($r = 0,54$; $p < 0,01$), WCST CC ($r = -0,39$; $p < 0,05$) i WCST % conc ($r = -0,36$; $p < 0,05$), gdzie osoby z dłuższym czasem trwania choroby uzyskiwały wyniki gorsze, co może świadczyć o postępującym charakterze zaburzeń funkcji poznawczych. Nie stwierdzono w tej grupie chorych korelacji między wiekiem, a wykonaniem testów neuropsychologicznych.

W grupie chorych na depresję większe nasilenie objawów depresji w skali Hamiltona korelowało z gorszym

Tablica 1. Charakterystyka badanych chorych z rozpoznaniem depresji i łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych

Zmienna	Depresja (N=30)	Łagodne zaburzenia poznawcze (N = 30)	Osoby zdrowe (N = 30)
Płeć (N): mężczyźni	9	9	10
kobiety	21	21	20
Wiek (lata)	55,4 ± 4,7	61,9 ± 5,6*	59,7
Wykształcenie (lata)	12,8 ± 2,4	11,7 ± 2,3	11,6 ± 2,2
Czas trwania choroby (lata)	10,5 ± 6,6	2,6 ± 0,4*	–
Skala Hamiltona (punkty)	23,9 ± 3,7	4,5 ± 1,4*	–

Różnice pomiędzy grupami osób chorych istotne * $p < 0,001$, test U Manna-Whitneya

Tablica 2. Wyniki testów neuropsychologicznych u badanych chorych z depresją i łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych. Mediana, 25–75%

Wykorzystany test	Depresja N = 30	Łagodne zaburzenia poznawcze N = 30	Osoby zdrowe N = 30
MMSE (średnia ± SD)	29,1 ± 1,3	25,3 ± 0,9**#	30,0 ± 0,1
Test TMT A	48,0; 36–54#	47,5; 45–71#	29,5; 25–30
Test TMT B	98,0; 85–127#	139,5; 90–180*#	51,0; 45–60
Test Stroopa, wersja A	32,0; 30–40#	37,0; 25–55#	26,0; 20–30
Test Stroopa, wersja B	91,5; 85–110#	108,0; 84–190#	61,5; 56–70
<i>N-back</i> (% reakcji poprawnych)	58,0; 36–70#	26,0; 16–36***#	95,0; 80–100
<i>N-back</i> (czas reakcji)	1281,1; 1000–1480#	1600,0; 1345–1800***#	551,5; 435–670
WCST, NP (błędy niepersewerycyjne)	13,0; 10–25#	25,0; 19–30***#	9,0; 5–10
WCST, PR (błędy persewerycyjne)	19,5; 15–25#	35,0; 31–41***#	8,5; 7–9
WCST, CC (liczba poprawnie ułożonych kategorii)	4,0; 2–6#	1,0; 0–2***#	6,0; 6–6
WCST, % conc (% reakcji zgodnych z koncepcją logiczną)	62,5; 45–75#	29,0; 16–42***#	78,0; 70–83
WCST, 1 st cat (czas ułożenia pierwszej kategorii)	12,0; 11–19	79,5; 40–129***#	12,0; 11–14

Różnice pomiędzy chorymi z depresją i MCI istotne * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$, test U Manna-Whitneya.
Różnica w porównaniu z osobami zdrowymi istotna, # $p < 0,0001$

wykonaniem testu TMT B ($r = 0,39$; $p < 0,05$) i testu Stroopa B ($r = 0,38$; $p < 0,05$). Nie stwierdzono korelacji pomiędzy nasileniem objawów depresji a wynikami pozostałych testów neuropsychologicznych.

W grupie chorych z rozpoznaniem łagodnych zaburzeń poznawczych nie stwierdzono istotnych korelacji pomiędzy wykonaniem testów neuropsychologicznych a wiekiem (poza WCST % conc, $r = 0,45$; $p < 0,05$), gdzie osoby starsze uzyskały w tym zakresie wyniki lepsze. Czas trwania choroby korelował z wykonaniem testu MMSE ($r = -0,47$; $p < 0,01$) i WCST-NP. Osoby z dłuższym czasem trwania choroby uzyskały w tych testach wyniki istotnie gorsze.

W tej grupie chorych dokonano również korelacji pomiędzy wynikami testu MMSE a wynikami pozostałych testów neuropsychologicznych. Stwierdzono korelację pomiędzy niższym wynikiem MMSE, który świadczy o większym nasileniu zaburzeń ogólnych funkcji poznawczych, a mniejszą liczbą poprawnych reakcji w teście *N-back* ($r = 0,37$; $p < 0,05$).

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Uzyskane wyniki wskazują na istotne osłabienie wykonania testów neuropsychologicznych przez chorych na depresję oraz chorych z MCI, w porównaniu z dobraną grupą osób zdrowych. Potwierdza to informacje, że objawy deficytów poznawczych charakterystyczne dla MCI mogą występować również w depresji. W badaniu autorów niemieckich, przeprowadzonych u 34 chorych z depresją w starszym wieku, objawy spełniające kryteria MCI stwierdzono u 18 pacjentów (53%) [2]. Butters i wsp. [6] stwierdzili, że u chorych na depresję w starszym wieku najczęściej dochodzi do spowolnienia przetwarzania informacji, co upośledza przebieg większości innych funkcji poznawczych.

Nie stwierdzono istotnych związków pomiędzy nasileniem objawów depresji a wynikami w testach neuropsychologicznych, poza dłuższym czasem wykonania TMT B i testu Stroopa B, oceniających procesy wzrokowej pamięci

operacyjnej (TMT B) i werbalnej pamięci operacyjnej (test Stroopa B). Wskazuje to, że z nasileniem depresji mogą być związane niektóre zaburzenia pamięci operacyjnej. Natomiast zaburzenia w zakresie funkcji wykonawczych (mierzonych WCST) oraz wzrokowej pamięci operacyjnej (mierzonej testem *N-back*) nie były zależne od nasilenia objawów psychopatologicznych depresji i być może ich charakter jest bardziej utrwalony. Aby to jednak ocenić, należałoby wykonać badanie kontrolne w okresie remisji objawowej lub przynajmniej znaczącej poprawy klinicznej, gdyż badanie wykonano u chorych w depresji o co najmniej umiarkowanym nasileniu.

Powyższe obserwacje nie potwierdzają więc w pełni poglądu, że istnieje bezpośredni związek pomiędzy większym nasileniem objawów depresji a stopniem zaburzeń funkcji poznawczych. W badaniach wykonanych w poprzednich latach zjawisko takie opisywano szczególnie u chorych z depresją z objawami psychotycznymi [13, 14, 15] oraz objawami dystymii [16].

W badanej grupie chorych na depresję czas trwania choroby korelował z niektórymi parametrami testu WCST, natomiast nie stwierdzono istotnych korelacji pomiędzy wynikami testów neuropsychologicznych a wiekiem badanych. Podobne wyniki uzyskali Butters i wsp. [6], którzy stwierdzili, że w powstawaniu dysfunkcji poznawczych w depresji u osób w starszym wieku istotną rolę odgrywają zaburzenia czynności płata czołowego i skroniowego, natomiast inne czynniki, jak: wiek, poziom wykształcenia, czy nasilenie objawów depresji mają w tym zakresie znaczenie mniejsze.

U chorych z rozpoznaniem MCI stwierdzono istotne obniżenie wykonania w zakresie wszystkich testów neuropsychologicznych, podczas gdy wyniki testu przesiewowego dla otępienia mieściły się w granicach 24–27 punktów, czyli na poziomie łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych bez otępienia. Chorzy ci ujawniali spowolnienie psychomotoryczne mierzone testem TMT A, a także zaburzenia wzrokowo-przestrzennej pamięci operacyjnej w teście TMT B i werbalnej pamięci operacyjnej w teście Stroopa. Największe deficyty obserwowano jednak w testach bardziej złożonych, takich jak *N-back* i WCST. Testy te wy-

magają bowiem zaangażowania również innych procesów poznawczych, jak odbiór bodźców wzrokowych, szybkości i reakcji przy zaangażowaniu funkcji motorycznych w teście *N-back* oraz procesów decyzyjnych, planowania, procesów związanych z plastycznością poznawczą (które określane są jako funkcje wykonawcze) w badaniu WCST. Wyniki tych testów wskazywały u tych chorych na ciężkiego stopnia zaburzenia funkcji wykonawczych.

Wyniki nasze potwierdzają istotną rolę zaburzeń czynności kory przedczołowej w etiopatogenezie i przebiegu MCI, na co w ostatnim okresie zwraca się szczególną uwagę. Chorzy z MCI mogą ujawniać znaczne dysfunkcje czołowe, określane jako MCI o typie czołowo-skroniowym (MCI *fronto-temporal type*) [17].

Na istotne znaczenie deficytów czołowych w MCI wskazują inne współczesne badania. Autorzy austriaccy stwierdzili np., że nieprawidłowości w zakresie wczesnych potencjałów wywołanych w trakcie wykonywania testów pamięci operacyjnej są u chorych z MCI zwiastunem późniejszego szybkiego pogorszenia funkcji poznawczych. Zastosowali oni badanie wczesnych potencjałów wywołanych w trakcie wykonywania testu *N-back*. Wszyscy chorzy z MCI, u których po roku od badania nastąpiło gwałtowne pogorszenie sprawności kognitywnych, przejawiali nieprawidłowości w zakresie potencjałów wywołanych zarówno w teście *1-back*, jak i *2-back*, podczas gdy samo wykonanie tego testu nie różniło się istotnie od wykonania przez innych chorych z MCI, u których funkcje poznawcze oceniane po roku były na podobnym poziomie [18].

W grupie chorych z MCI stwierdzono istotną korelację pomiędzy nasileniem globalnych zaburzeń funkcji poznawczych w skali MMSE a wynikami testu *N-back* – liczbą poprawnych reakcji. Osoby z bardziej nasilonymi zaburzeniami w MMSE uzyskały w tym zakresie wyniki istotnie gorsze. W zakresie innych testów takiej korelacji nie stwierdzono.

Skala MMSE jest skalą przesiewową otępienia, stosowaną również w diagnostyce MCI. Zwrócić należy jednak uwagę na pewne ograniczenia w interpretacji wyników tej skali, zwłaszcza w zastosowaniu w diagnostyce MCI i wczesnych stadiów otępienia. Np. osoby z wyższym wykształceniem, aktywne umysłowo, nawet w okresie zaawansowanych zmian otępiennych mogą uzyskiwać w MMSE wyniki tylko nieznacznie obniżone lub w normie. Jak wynika z naszych badań, wyniki MMSE nie są w większości skorelowane z wynikami testów badających poszczególne domeny poznawcze, zwłaszcza związane z czynnością kory przedczołowej. Na ograniczenia stosowania tej skali w ocenie MCI zwrócili uwagę również inni autorzy [19, 20, 21].

Nie stwierdzono także istotnych asocjacji pomiędzy wykonaniem testów neuropsychologicznych a wiekiem, poza wynikami w zakresie odsetka odpowiedzi zgodnych z koncepcją logiczną w WCST, gdzie chorzy młodszy uzyskali wynik gorszy. Może to wskazywać, że wcześniejszy wiek wystąpienia objawów MCI wiąże się z ryzykiem wystąpienia bardziej nasilonych i wcześniej manifestujących się zaburzeń w myśleniu koncepcyjnym. Czas trwania choroby natomiast korelował w tej grupie z wynikami w MMSE, gdzie dłuższy czas choroby wiązał się z większą deterioracją w zakresie ogólnych sprawności poznawczych, a także liczbą błędów nieperseweracyjnych w WCST, co wskazuje na zwiększenie reakcji przypadkowych związa-

nych m.in. z zaburzeniami uwagi u tych chorych. Potwierdza to dane, że u części osób z MCI wraz z czasem trwania choroby zaburzenia funkcji poznawczych nasilają się [22].

Porównując wykonanie testów neuropsychologicznych u chorych z depresją i MCI stwierdzono, że w zakresie większości testów osoby z rozpoznaniem MCI uzyskały wyniki istotnie gorsze, w porównaniu z chorymi na depresję powyżej 50 roku życia. Chorzy ci uzyskali też niższe wyniki w skali przesiewowej dla otępienia – MMSE, co wskazuje na znacznie gorszą ogólną sprawność funkcji poznawczych, niż u chorych z depresją.

Obie grupy badanych chorych uzyskały natomiast podobne wyniki w teście TMT A, wskazujące na podobną szybkość psychomotoryczną. Nie stwierdzono też istotnych różnic w zakresie sprawności werbalnych zarówno w teście Stroopa A, który ocenia szybkość czytania, jak też w części B, mierzącym sprawność werbalnej pamięci operacyjnej.

Spowolnienie psychomotoryczne jest jednym z objawów depresji, co dotychczas uważano za główną przyczynę osłabienia funkcji poznawczych w tej chorobie, w tym sprawności werbalnych, jak np. fluencji słownej. W niniejszym badaniu spowolnienie psychomotoryczne oraz sprawność funkcji werbalnych nie różnicowały obu badanych grup, co wskazuje, że przyczyna różnic w wykonaniu innych testów neuropsychologicznych nie jest z tymi objawami związana.

W interesującym badaniu Brassena i wsp. [1], określono profil neuropsychologiczny chorych z depresją bez objawów MCI, chorych z depresją z objawami MCI i chorych z rozpoznaną chorobą Alzheimera. Stwierdzono istotnie lepsze wykonanie testów neuropsychologicznych przez chorych z depresją bez objawów MCI, w porównaniu z osobami z depresją i MCI oraz osobami z chorobą Alzheimera, poza bezpośrednim odtwarzaniem słów, które we wszystkich trzech grupach było na podobnym poziomie. W zakresie ogólnej sprawności intelektualnej, sprawności konstrukcyjnych oraz apraksji i afazji chorzy z depresją i MCI oraz pacjenci z chorobą Alzheimera uzyskali wyniki podobne, natomiast istotnie niższe, w porównaniu z chorymi na depresję nie mającymi objawów MCI.

Testami, których wykonanie najbardziej różnicowało obie badane w niniejszej pracy grupy, okazały się test *N-back* oraz WCST. Wykonanie tych testów, które oceniają procesy pamięci operacyjnej oraz funkcje wykonawcze, u chorych z MCI było znacznie gorsze, niż u chorych z depresją. Chorzy z MCI uzyskali dwukrotnie mniejszą liczbę reakcji poprawnych w teście *N-back* oraz dłuższy czas jego wykonania, w porównaniu z chorymi na depresję. W WCST osoby z MCI, w porównaniu z chorymi na depresję uzyskały prawie 50% więcej błędów nieperseweracyjnych i perseweracyjnych, czterokrotnie mniej poprawnie ułożonych kategorii, znacznie gorszy wskaźnik odpowiedzi zgodnych z koncepcją logiczną, a także potrzebowały prawie sześciokrotnie więcej kart, aby ułożyć 1 kategorię. Świadczy to o głębokich zaburzeniach pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych, znacznie nasilonych trudnościach w formułowaniu koncepcji logicznej i jej stosowaniu, a także ciężkich zaburzeniach oceny ważności informacji nowych oraz zdolności korzystania z doświadczenia. Wskazuje to, że tzw. objawy deficytu czołowego mogą stanowić najważniejszy wskaźnik przydatny w diagnostyce różnicowej MCI i zaburzeń poznawczych występujących w przebiegu depresji.

Dane te potwierdzają rezultaty innych badań, gdzie stwierdzono, że objawy zaburzeń czołowo-skroniowych u chorych z MCI stanowią czynnik prognostyczny pogorszenia funkcji poznawczych [17]. Jedną z przyczyn zaburzeń funkcji poznawczych związanych z aktywnością płatów czołowych w MCI mogą być zaburzenia w zakresie układu cholinergicznego, a zastosowanie inhibitorów acetylocholinoesterazy może przynieść korzystne efekty u tych chorych [23].

Uzyskane w naszej pracy wyniki rzucają nieco nowe światło na możliwości diagnostyki zarówno zaburzeń funkcji poznawczych w depresji, jak i łagodnych zaburzeń poznawczych (MCI). Liczne badania wskazują, że pomimo dostępności nowoczesnych metod neuroobrazowych i neuropsychologicznych, diagnoza rzekomego otepienia depresyjnego i odróżnienie go od otepienia nie jest łatwa [24]. W naszej pracy przy zastosowaniu testów *N-back* i WCST mierzących specyficznie czynność kory czołowej wykazaliśmy, że u chorych na depresję powyżej 50 roku życia w okresie nasilonych objawów choroby występują zaburzenia funkcji czołowych o umiarkowanym nasileniu. Natomiast w grupie osób z MCI, przy nieobecności objawów depresji, zaburzenia czynności kory czołowej mierzone tymi testami były bardzo głębokie, wielokrotnie przekraczające odchylenia spotykane u chorych na depresję.

Obecne badania prowadzone przez nasz zespół zmierzają do wykazania, do jakiego stopnia zaburzenia funkcji czołowych u chorych na depresję ulegają złagodzeniu po uzyskaniu remisji objawów depresji. U chorych z MCI istotne będzie natomiast wykazanie czy stopień zaburzeń czynności kory czołowej może stanowić czynnik prognostyczny późniejszego wystąpienia pełnoobjawowego zespołu otepiennego.

PIŚMIENNICTWO

- Brassen S, Braus D, Weber-Fahr W, Tost H, Moritz S, Adler G. Late-onset depression with mild cognitive deficits: electrophysiological evidences for a preclinical dementia syndrome. *Dement Geriatr Cognit Disord* 2004; 18: 271–7.
- Adler G, Chwalek K, Jajcevic A. Six-month course of mild cognitive impairment and affective symptoms in late-life depression. *Eur Psychiatry* 2004; 19 (8): 502–5.
- Milwain EJ, Nagy Z. Depressive symptoms increase the likelihood of cognitive impairment in elderly people with subclinical Alzheimer pathology. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 19: 46–50.
- Fossati P, Allilaire JF, Ergis AM. Problem-solving abilities in unipolar depression: comparison of performance on the modified version of the Wisconsin and the California sorting tests. *Psychiatry Res* 2001; 104: 145–56.
- Fossati P, Allilaire JF, Ergis AM. Executive functioning in unipolar depression: a review. *Encephale* 2002; 28: 97–107.
- Butters MA, Whyte EM, Nebes RD, Begley AE, Dew MA, Mulsant BH, Zmuda MD, Bhalla R, Melzer CC, Pollock BG, Reynolds CF, Becker JT. The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 587–95.
- Borkowska A, Rybakowski JK. Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar. *Bipolar Disord* 2001; 3: 88–94.
- Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M. Cognitive functions across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 262–70.
- Ready RE, Ott BR, Grace J, Cahn-Weiner DA. Apathy and executive dysfunction in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11: 222–8.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56–62.
- Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1133–42.
- Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurology* 2001; 58 (12): 1985–92.
- Austin MP, Mitchell P, Wilhelm K, Parker G, Hickie I, Brodaty H, Chan J, Eysers K, Milic M, Hadzi-Pavlovic D. Cognitive function in depression: a distinct pattern of frontal impairment in melancholia? *Psychol Med* 1999; 29: 73–85.
- Kim DK, Kim BL, Sohn SE, Lim SW, Na DG, Paik CH, Krishnan KR, Carroll BJ. Candidate neuroanatomic substrates of psychosis in old-aged depression. *Prog Neuropharmacol Biol Psychiatry* 1999; 23: 793–807.
- Basso MR, Bornstein RA. Neuropsychological deficits in psychotic versus nonpsychotic unipolar depression. *Neuropsychology* 1999; 13: 69–75.
- Albus M, Hubmann W, Wahlheim C, Sobizack N, Franz U, Mohr F. Contrasts in neuropsychological test profile between patients with first-episode schizophrenia and first-episode affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 94: 87–93.
- deMendonca A, Ribeiro F, Guerreiro M, Garcia C. Frontotemporal mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2004; 6: 1–9.
- Missonnier P, Gold G, Fazio-Costa L, Michel JP, Mulligan R, Michon A, Ibanez V, Ginnakopoulos P. Early event-related potential changes during working memory activation predict rapid decline in mild cognitive impairment. *J Gerontol* 2005; 5: 600–6.
- Anthony JC, LeReshe L, Niaz U, von Korff MR, Folstein MF. Limits of the “Mini-Mental State” as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. *Psychol Med* 1982; 12 (2): 397–408.
- Thombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40 (9): 922–35.
- Tang-Wai DF, Knopman DS, Geda YE, Edland SD, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Boeve BF, Petersen RC. Comparison of the short test of mental status and the mini-mental state examination in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2003; 60 (12): 1777–81.
- Banks W, Morley JE. Memories are made of this: Recent advances in understanding cognitive impairments and dementia. *J Gerontol* 2003; 58A: 314–8.
- Saykin AJ, Wishart HA, Rabin LA, Flashman LA, McHugh TL, Mamourian AC, Santulli RB. Cholinergic enhancement of frontal lobe activity in mild cognitive impairment. *Brain* 2004; 127: 1574–83.
- Strang JM, Donnelly KZ, Grohman K, Kleiner J. Verbal learning and visuomotor attention in Alzheimer’s disease and geriatric depression. *Brain Cogn* 2002; 49: 216–20.