



Czynniki prognostyczne progresji amnestycznych łagodnych zaburzeń poznawczych w dwuletniej obserwacji podłużnej

*Predictors of amnesic mild cognitive impairment to dementia progression:
a two-year prospective study*

TOMASZ SOBÓW, IWONA KŁOSZEWSKA

Z Kliniki Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Cel. Ocena znaczenia wybranych parametrów demograficznych (wiek, płeć i wykształcenie), klinicznych (nasilenie deficytu funkcji poznawczych, obecność chorób towarzyszących) i biochemicznych (poziomy osoczowe peptydów $A\beta$) jako potencjalnych predyktorów progresji amnestycznej postaci łagodnych zaburzeń poznawczych (aMCI) do otępienia.

Metoda. Badaniem objęto grupę 93 osób, zgłaszających się do Przyklinicznej Poradni dla Osób z Chorobą Alzheimera z powodu zaburzeń pamięci i niespełniających kryteriów rozpoznawczych dla otępienia. Z tej grupy wyłączono 54 osoby, u których stwierdzono obecność czynników (aktualnych zaburzeń somatycznych lub elementów wywiadu) mogących wyjaśnić przyczyny deficytu funkcji poznawczych. Badanie polegało na dwuletniej prospektywnej obserwacji klinicznej oraz na ocenie psychometrycznej (z wykorzystaniem skal klinicznych ADAS-cog, MMSE i CDR). Poziomy osoczowych peptydów $A\beta$ oznaczano przy pomocy kolorymetrycznej metody „sandwich” ELISA (BioSource Intl, Inc).

Wyniki. Osoby z aMCI, u których po 2 latach obserwacji rozpoznano otępienie w porównaniu do osób stabilnych klinicznie były starsze ($78,5 \pm 3,1$ vs $73,0 \pm 2,8$; $p < 0,001$), cechował je wyższy wyjściowy poziom deficytu funkcji poznawczych mierzony skalą ADAS-cog ($14 \pm 2,4$ vs $10,6 \pm 1,8$; $p < 0,01$) oraz większa zmiana w punktacji w skali ADAS-cog po rocznej obserwacji ($4,7 \pm 1,2$ vs $1,4 \pm 2,1$; $p < 0,01$). Osoczowe poziomy $A\beta_{1-42}$ były istotnie niższe u osób, u których po 2 latach obserwacji rozpoznano otępienie w porównaniu do grupy stabilnej klinicznie ($44,7 \pm 4,8$ vs $59,2 \pm 8,4$; $p < 0,001$). Grupę stabilną klinicznie cechował ponadto wyższy wskaźnik masy ciała (BMI; $27,4 \pm 1,0$ vs $26,7 \pm 0,5$; $p = 0,01$). Grup badanych nie odróżniały takie czynniki demograficzne jak płeć czy poziom wykształcenia, ani obecność dobrze kontrolowanych chorób sercowo-naczyniowych.

Wnioski. Starszy wiek i wyższe aktualne nasilenie deficytu funkcji poznawczych (mierzone adekwatnym narzędziem psychometrycznym) mogą być użytecznymi predyktorami progresji aMCI do otępienia. Dodatkowymi czynnikami pozwalającymi na ocenę ryzyka progresji mogą być niższe stężenie osoczowe peptydu $A\beta_{1-42}$ oraz niższy wskaźnik BMI, wymaga to jednak potwierdzenia w większych grupach badanych. Optymalna opieka internistyczna może mieć istotne znaczenie dla obniżenia ryzyka rozwoju otępienia.

SUMMARY

Objective. To assess selected demographic characteristics (age, gender, education level), clinical variables (cognitive deficit severity, co-morbid cardiovascular disorders) and biochemical parameters ($A\beta$ peptides plasma levels) as potential predictors of amnesic mild cognitive impairment (aMCI) to dementia progression.

Method. An initial cohort of 93 non-demented patients with memory disorders referred to an Outpatient Clinic for Persons with Alzheimer's Disease were examined, and 54 patients with either current somatic disorders or past history that might explain their apparent cognitive deficit were excluded from further study. The remaining 39 patients with aMCI participated in a two-year prospective study: their clinical observation was supplemented with periodic psychometric evaluations using the ADAS-cog, MMSE and CDR. Their plasma levels of $A\beta_{1-40}$ and $A\beta_{1-42}$ were measured using the commercially available colorimetric „sandwich” ELISA method.

Results. The aMCI patients who progressed to dementia over the two years, as compared to their clinically stable counterparts, were significantly older (78.5 ± 3.1 vs. 73.0 ± 2.8 , respectively; $p < 0.001$); their cognitive dysfunction severity at baseline as measured by the ADAS-cog was more marked (14 ± 2.4 vs. 10.6 ± 1.8 , respectively; $p < 0.01$); besides, their ADAS-cog performance was more deteriorated at the 1-year follow-up (4.7 ± 1.2 vs. 1.4 ± 2.1 , respectively; $p < 0.01$). Additionally, progressors were characterized by lower $A\beta_{1-42}$ peptide plasma levels (44.7 ± 4.8 vs. 59.2 ± 8.4 ; $p < 0.001$), and by a lower body mass index (BMI: 26.7 ± 0.5 vs. 27.4 ± 1.0 , respectively; $p = 0.01$). There were no significant differences between the clinically stable and progressing groups with respect to demographic variables such as gender or education level, or the presence of well-controlled cardiovascular disorders.

Conclusions. Older age and higher severity of cognitive dysfunction at baseline (as measured by appropriate psychometric instruments) may be useful predictors of aMCI progression to dementia within two years. Additional factors allowing to assess the risk of progression to dementia are lower plasma levels of the $A\beta_{1-42}$ peptide and lower BMI. However, usefulness of these parameters requires confirmation in larger cohorts. An optimal general medical care, especially in patients with cardiovascular disorders, may be crucial for reducing the risk of dementia development.

Słowa kluczowe: łagodne zaburzenia poznawcze / otępienie / progresja / czynniki ryzyka / badanie prospektywne

Key words: mild cognitive impairment / dementia / progression / risk factors / prospective study

Koncepcja łagodnych zaburzeń poznawczych (*Mild Cognitive Impairment*, MCI) została wprowadzona przez Petersena przed ok. 10 laty i obejmuje grupę osób (zwykle w wieku podeszłym), u których stwierdza się skargi na zaburzenia poznawcze (potwierdzone przez bliskich/opiekunów oraz wynikami obiektywnych testów psychometrycznych), które stanowią istotne pogorszenie w porównaniu do uprzedniego funkcjonowania poznawczego, ale które nie są wystarczająco nasilone, aby wpłynąć istotnie na codzienne funkcjonowanie [1, 2]. U osób z MCI nie można zatem rozpoznać otępienia, co się wyraża wynikiem 0,5 w skali CDR (*Clinical Dementia Rating*) [3], ale obserwacje podłużne wskazują jednoznacznie, że MCI jest stanem podwyższonego ryzyka rozwoju otępienia („konwersji”) w kolejnych latach [1, 2, 3, 4]. Z obserwacji wynika jednak także, że znaczny odsetek pacjentów z MCI pozostaje stabilny klinicznie relatywnie długo, a u niektórych osób stwierdza się nawet powrót do stanu prawidłowego i brak skarg [5, 6, 7]. Badania ostatnich lat skupiały się zatem na próbach zidentyfikowania czynników, które podwyższałyby ryzyko „konwersji”, a zatem miały charakter jej predyktorów. Jedynym czynnikiem demograficznym jednoznacznie podwyższającym ryzyko „konwersji” jest wiek. Osoby o wyższym ryzyku rozwoju otępienia ma też cechować odmienny profil neuropsychologiczny. Wskazywano na znaczenie testów na odroczone przypomnienie, słuchowego uczenia się słów według Reya (*Rey Auditory Verbal Learning*), niektórych podtestów skali pamięci Wechslera, a także rozpoznawania słów i fluencji słownej oraz obecności innych niż pamięć deficytów funkcji poznawczych [8, 9, 10, 11]. Obecność specyficznego deficytu funkcji poznawczych pozwalającego na przewidywanie „konwersji” do otępienia (najczęściej typu Alzheimer) skłoniło zresztą niektórych badaczy do sformułowania poglądu (do którego autorzy pracy się jednoznacznie przychylają), że w istocie nie mamy do czynienia z identyfikacją czynników ryzyka „konwersji” lecz możliwością neuropsychologicznej diagnozy bardzo wczesnego stadium otępienia [12, 13].

Liczne prace oceniały markery radiologiczne „konwersji” MCI do otępienia, wskazując konsekwentnie na znaczenie atrofii hipokampa i kory entorinalnej, ocenianej w badaniu MRI. Użyteczność innych technik (SPECT, MRS czy PET) jest w toku intensywnych badań [14]. Wśród genetycznych markerów progresji najwięcej miejsca poświęcono genotypowi apolipoproteiny E (ApoE), wskazując na obecność choćby jednej kopii allelu $\epsilon 4$ jako na czynnik podwyższający ryzyko. Wiele badań poświęcono markerom biochemicznym, zarówno w płynie mózgowo-rdzeniowym (*cerebrospinal fluid*, CSF) jak i w osoczu [15]. Najczęściej badano takie markery prawdopodobnie bezpośrednio związane z patogenezą choroby Alzheimer, jak stężenia całkowitego i fosforylowanego białka tau (t) oraz peptydy A β różnej długości. Obiecującymi markerami progresji mogą być wysokie poziomy całkowitego i hiperfosforylowanego (zwłaszcza epitopy 231 i 181) białka tau oraz niskie poziomy A β w CSF [16, 17, 18]. Oznaczenia w CSF, choć bardzo obiecujące, są jednak relatywnie trudne technicznie i napotykają na niechęć zarówno pacjentów, jak i niektórych klinicystów. Stąd zainteresowanie potencjalnymi markerami w łatwiej dostępnych płynach ustrojowych, np. w osoczu krwi obwodowej. Badania tego typu wskazują na zmia-

ny w płytkowym białku prekursorowym dla A β (β APP), a także na podwyższone poziomy samego A β w osoczu chorych z MCI w porównaniu do grup kontrolnych i grupy z chorobą Alzheimera [19, 20, 21]. Wartość predykcjonalnych obserwacji dla rozwoju otępienia nie jest jasna, niektórzy autorzy wskazują na konieczność obserwacji longitudinalnych i na możliwość, że z „konwersją” do otępienia wiąże się spadek poziomów uprzednio podwyższonego stężenia A β [22, 23, 24].

CEL

W badaniu podjęto próbę analizy niektórych informacji demograficznych (wieku, płci i wykształcenia), klinicznych (nasilenia deficytu funkcji poznawczych, obecności naczyniowych czynników ryzyka) i biochemicznych czynników (poziomy peptydów A β w osoczu) w aspekcie ich potencjalnej użyteczności jako markerów „konwersji” MCI do otępienia.

Sformułowano następujące pytania badawcze:

1. Czy podstawowe czynniki demograficzne, takie jak wiek, płeć i wykształcenie oraz nasilenie stopnia zaburzeń funkcji poznawczych mierzonego wynikiem w skali ADAS-cog wpływają u osób z amnestyczną postacią MCI na ryzyko progresji do otępienia w ciągu 2 lat obserwacji?
2. Czy wartości stężeń peptydów A β w osoczu u osób z aMCI (amnestycznego MCI) różnią się u osób stabilnych klinicznie w porównaniu do osób, u których w ciągu 2 lat zaobserwowano progresję do otępienia?
3. Czy występowanie dobrze kontrolowanych klinicznie naczyniowych czynników ryzyka, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, hipercholesterolemii i choroby niedokrwiennej serca oraz wartość wskaźnika masy ciała (BMI) wpływają na ryzyko progresji do otępienia?
4. Czy zmiana wyniku w skali ADAS-cog (i MMSE) po roku obserwacji może być markerem „konwersji” do otępienia po 2 latach obserwacji?

BADANE OSOBY

Badaniem objęto grupę 93 osób, zgłaszających się do Przyklinikowej Poradni dla Osób z Chorobą Alzheimera z powodu zaburzeń pamięci i niespełniających kryteriów rozpoznawczych dla otępienia. Z tej grupy wyłączono 24 pacjentów, u których istniało znaczne prawdopodobieństwo wyjaśnienia istniejących deficytów poznawczych poprzez obecność takich nierozpoznanych, niedostatecznie kontrolowanych lub nieleczonych zaburzeń naczyniowych, jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hipercholesterolemia oraz choroba niedokrwiennej serca. W szczególności wyłączono osoby, które były hospitalizowane z powodu zaostrego nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, hipercholesterolemii, cukrzycy w ciągu ostatnich 2 lat przed włączeniem do badania, lub u których jedną z wyżej wymienionych chorób rozpoznano w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania (a zwłaszcza tych, u których rozpoznano ją po raz pierwszy w trakcie pierwszej porady w klinice) oraz osoby, u których leczenie far-

makologiczne nie było stabilne przez co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania.

Z pozostałej grupy 69 osób z badania wyłączono kolejnych 30 z powodów mogących albo wyjaśnić przyczynę stwierdzonego deficytu funkcji poznawczych: wywiad rodzinny w kierunku choroby Alzheimera ($n = 7$); nadużywanie (lub używanie szkodliwe) alkoholu i/lub benzodiazepin w wywiadzie ($n = 5$); obecność w wywiadzie przewlekłej choroby (zwykle metabolicznej), o której wiadomo, że może upośledzać funkcje poznawcze ($n = 4$), w tym niedoczynność tarczycy ($n = 2$), niewydolność nerek wymagająca dializowania ($n = 1$) oraz przewlekły toczeń ($n = 1$) albo niespełniających kryterium dla amnestycznej postaci łagodnych zaburzeń poznawczych (obecność izolowanego deficytu innego niż zaburzenia pamięci { $n = 4$ } lub obecność licznych deficytów bez dominującego upośledzenia pamięci { $n = 10$ }).

Wszystkich chorych poddano szczegółowemu badaniu internistycznemu, neurologicznemu oraz psychiatrycznemu, u większości (z wyjątkiem 1 osoby z przeciwwskazaniem medycznym, 2 osób nie wyrażających zgody oraz 1 osoby z lękiem zamkniętej przestrzeni w wywiadzie) wykonano badanie obrazowe i podstawowe badania laboratoryjne w celu wykluczenia potencjalnie odwracalnych przyczyn deficytu funkcji poznawczych.

Ostatecznie do badania włączono grupę 39 osób spełniających kryteria dla aMCI.

METODA

Psychometryczne metody oceny. Ogólny stopień nasilenia deficytu funkcji poznawczych oceniano z wykorzystaniem skal ADAS-cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale*) i MMSE (*Mini Mental State Examination*), które wykonywano na początku badania oraz po upływie 1 i 2 lat. Dla oceny spełnienia kryterium definicyjnego dla MCI wykorzystano skalę CDR (*Clinical Dementia Rating*), której wynik przy włączeniu do badania musiał wynosić 0,5. Skala CDR służyła także do oceny progresji zaburzeń po-

znawczych po roku i po 2 latach (wartości 1 i wyższe oznaczają otępienie).

Oznaczanie osoczowych poziomów peptydów A β . Pobierano krew pełną na EDTA, a materiał komórkowy usuwano metodą wirowania. Nie wdrożono specjalnych procedur zapobiegających aktywacji płytek krwi, opierając się na opracowaniu wskazującym na brak związku między tym procesem a poziomami peptydów A β w osoczu oznaczanych podobną do naszej metodą [25]; nie stosowano także dodatkowych procedur w przypadku hipercholesterolemii leczonej statynami [26]. Osocze przechowywano w temperaturze -4°C przez maksimum 8 godzin, następnie zamrażano w porcjach po 1 ml i przechowywano w temperaturze -70°C do oznaczenia. Stężenia peptydów A β (A β_{1-40} i A β_{1-42}) oznaczano przy użyciu komercyjnie dostępnego kolorymetrycznego testu wykorzystującego metodę *sandwich* ELISA (BioSource Intl, Inc).

WYNIKI

W obserwacji znalazło się 39 pacjentów spełniających kryteria rozpoznawcze dla amnestycznej postaci MCI według Petersena. W tabl. 1 zestawiono podstawowe charakterystyki kliniczne oraz wartości osoczowych poziomów A β w badanej grupie.

Po 2 latach w grupie badanej kryteria dla MCI spełniało nadal 33 osoby, u 6 można było klinicznie rozpoznać otępienie. We wszystkich przypadkach, w których rozpoznano otępienie, chorzy spełniali kryteria prawdopodobnej choroby Alzheimera.

Na podstawie dostępnych danych podjęto próbę ustalenia jakie czynniki mogą mieć znaczenie dla ryzyka progresji aMCI do otępienia w ciągu 2-letniej obserwacji. We wcześniejszym badaniu, obejmującym ponadto grupę 24 osób z MCI z towarzyszącymi naczyniowymi czynnikami ryzyka, zaobserwowano, że w tej podgrupie ryzyko rozwoju otępienia w dwuletniej obserwacji jest wyższe niż w grupie 32 osób bez istotnych klinicznie czynników naczyniowych [Sobów i Kłoszewska, *Psychogeriatr Pol*, w druku]. Warto

Tablica 1. Wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne oraz poziomy osoczowych peptydów A β grupy badanej

Zmienna	N	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Średnia / odsetek	Odchylenie standardowe
Wiek	39	68	84	73,9	3,4
Płeć (odsetek kobiet)	39		66,7	n.d.	
MMSE	39	26	29	27,3	0,9
A β_{1-40}	39	107	190	160,2	20,3
A β_{1-42}	39	38	80	56,9	9,5
A β_{1-40} /A β_{1-42}	39	1,62	4,36	2,9	0,6
Wykształcenie	39	4	17	8,7	3,6
ADAS-cog wyjściowy	39	7	16	11,1	2,2
BMI	39	18,80	27,80	23,4	2,4
Nadciśnienie tętnicze	39			33,3	n.d.
Cukrzyca	39			17,9	n.d.
CHNS	39			41,0	n.d.
Liczba leków na receptę	39	0	6	2,1	1,4

n.d. – nie dotyczy

Tablica 2. Różnice w podstawowych parametrach demograficznych i klinicznych w grupie stabilnej klinicznie i osób, u których w ciągu 2 lat rozpoznano otępienie

Zmienna	Grupa stabilna N = 33)	Grupa progresywna (N = 6)	Różnica	Istotność statystyczna p
Wiek	73,0±2,8	78,5±3,1	5,5	<0,001*
Płeć (liczba kobiet w grupie)	20/33	6/6	N/D	0,08**
Wykształcenie (w latach)	8,7±3,6	9±4,1	0,3	0,8*
ADAS-cog	10,6±1,8	14±2,4	3,4	0,007*
MMSE	27,4±1,0	26,7±0,5	0,7	0,1*

* test Manna-Whitneya U po teście Levene'a na równość wariancji

** test dokładny Fishera

N/D nie dotyczy

podkreślić, że w badanej obecnie grupie chorych naczyniowe czynniki ryzyka są wprawdzie obecne u znacznego odsetka chorych, kryterium przydziału do grupy było jednak ich prawidłowe rozpoznanie i skuteczne leczenie.

W tabl. 2 zestawiono podstawowe dane demograficzne pacjentów z uwzględnieniem podziału na grupę stabilną i progresywną w 2-letniej obserwacji.

Jak wynika z tabl. 2, osoby z aMCI, u których w ciągu 2 lat rozwinęło się otępienie były istotnie statystycznie starsze oraz cechowały się wyższym wynikiem w skali ADAS-cog od osób stabilnych. Co ciekawe, wynik w skali MMSE nie odróżniał grup od siebie, co zapewne wynika z faktu, że MMSE jest narzędziem przesiewowym i raczej nie nadaje się do oceny nasilenia deficytu funkcji poznawczych. Ponadto, w grupie osób, u których po 2 latach rozpoznano otępienie, zaobserwowano większą zmianę w punktacji w skali ADAS-cog po roku w porównaniu do grupy stabilnej klinicznie (średnia różnica 4,7±1,2 vs 1,4±2,1; p<0,01, test Manna-Whitneya U po teście Levene'a na równość wariancji). Analogiczna obserwacja nie dotyczy jednak wyniku w powszechniej stosowanej skali MMSE.

W tabl. 3 zestawiono informacje dotyczące występowania czynników naczyniowych oraz BMI w badanej grupie z uwzględnieniem podziału na grupę stabilną i progresywną w 2-letniej obserwacji.

Tablica 3. Naczyniowe czynniki ryzyka w grupie stabilnej klinicznie i wśród osób, u których w ciągu 2 lat rozpoznano otępienie

Zmienna	Grupa stabilna N = 33)	Grupa progresywna (N = 6)	Różnica	Istotność statystyczna p
Nadciśnienie tętnicze	9/33	2/6	N/D	1,0*
Cukrzyca	5/33	2/6	N/D	0,3*
CHNS	13/33	3/6	N/D	0,7*
Hipercholesterolemia	10/33	1/6	N/D	0,7*
BMI	27,4±1,0	26,7±0,5	0,7	0,01**

* test dokładny Fishera

** test Manna-Whitneya U po teście Levene'a na równość wariancji

N/D nie dotyczy

Jak wynika z tabl. 3, obecność dobrze kontrolowanych naczyniowych czynników ryzyka rozwoju otępienia nie ma wpływu na progresję aMCI do otępienia. Grupa osób, u których rozwinęło się otępienie, cechuje się natomiast niższym wskaźnikiem masy ciała w porównaniu do grupy stabilnej w 2-letniej obserwacji.

W tabl. 4 zestawiono wartości osoczowych stężeń peptydów Aβ oraz wskaźnika $A\beta_{1-40}/A\beta_{1-42}$ w badanej grupie z podziałem na grupę stabilną i grupę progresywną w 2-letniej obserwacji. Z tabl. 4 wynika, że u osób z progresywną postacią aMCI stwierdza się niższe stężenia peptydu $A\beta_{1-42}$ w osoczu, zwłaszcza przy relatywnie wysokim stężeniu $A\beta_{1-40}$, co się przekłada na wyższy wskaźnik $A\beta_{1-40}/A\beta_{1-42}$.

Tablica 4. Osoczowe poziomy peptydów Aβ w grupie stabilnej klinicznie i wśród osób, u których w ciągu 2 lat rozpoznano otępienie

Zmienna	Grupa stabilna N = 33)	Grupa progresywna (N = 6)	Różnica	Istotność statystyczna p*
$A\beta_{1-40}$	159,1±21,4	166,7±12,4	7,6±9,0	0,4
$A\beta_{1-42}$	59,2±8,4	44,7±4,8	14,5±3,6	<0,001
$A\beta_{1-40}/A\beta_{1-42}$	2,7±0,5	3,8±0,3	N/D	<0,001

* test Manna-Whitneya U po teście Levene'a na równość wariancji

N/D nie dotyczy

DYSKUSJA

W przedstawionej pracy analizowaliśmy czynniki ryzyka progresji do otępienia w grupie dobrze scharakteryzowanych klinicznie pacjentów z amnestyczną postacią łagodnych zaburzeń poznawczych. Niewątpliwą zaletą naszego podejścia klinicznego jest właśnie kliniczna precyzja rozpoznania i wykluczenie szeregu pacjentów, których wyjściowa charakterystyka (np. obecność niekontrolowanych chorób sercowo-naczyniowych, występowanie rodzinne AD, czy też stwierdzenie w wywiadzie chorób mogących być przyczyną MCI) może potencjalnie wpływać na wyniki analizy predyktorów otępienia. Warto podkreślić, że większość badań nad MCI nie stosuje takiego „oczyszczania” grupy badanej. Ceną jaką zapłaciliśmy za takie restrykcyjne podejście jest naturalnie liczba osób włączonych do badania, która w naturalny sposób ogranicza generalizację wyników. Spośród ocenianych zmiennych demograficznych niewątpliwym czynnikiem ryzyka progresji okazał się, zgodnie z oczekiwaniami, wiek. Osoby, u których po 2 latach obserwacji rozwinęło się otępienie okazały się ponad 5 lat starsze od osób stabilnych klinicznie. Istotnego wpływu nie miały natomiast płeć ani poziom formalnego wykształcenia. Wynik ten jest zgodny z obserwacjami innych autorów [5, 7, 27]. Spośród czynników klinicznych nie stwierdziliśmy istotnego znaczenia towarzyszących (ale skutecznie leczonych) chorób sercowo-naczyniowych, co potwierdza doniesienia z literatury (a także nasze własne niepublikowane obserwacje) wskazujące, że nie sama obecność czynników naczyniowych, lecz raczej ich kliniczna kompensacja wpływają na ryzyko rozwoju otępienia [25,

28, 29]. Istotnym czynnikiem ryzyka progresji okazało się natomiast nasilenie deficytu funkcji poznawczych, mierzone skalą ADAS-cog. Osoby, u których po 2 latach obserwacji rozwinęło się otępienie, miały o ponad 3 punkty wyższy średni wynik w tej skali. Co ciekawe, obu podgrup nie różnicował wynik w skali MMSE, co zdaje się uwypuklać małą użyteczność tego narzędzia do oceny nasilenia zaburzeń funkcji poznawczych. Większe wyjściowe nasilenie zaburzeń funkcji poznawczych jako predyktor otępienia jest w zgodzie z podobnymi obserwacjami większości innych autorów [8, 9, 10, 11, 12, 13, 27]. Interesującą obserwacją jest niższy wskaźnik BMI u osób, u których po 2 latach rozpoznano otępienie. Użyteczność niskiego BMI jako praktycznego predyktora otępienia wymaga dalszych badań, choć jest zgodna z doniesieniami innych autorów wskazujących na niskie BMI jako na czynnik ryzyka śmiertelności u osób w wieku podeszłym [26] oraz rozwoju otępienia, bez względu na jego domniemaną etiologię [30]. Naturalnie, czynnik typu niskie BMI może być obciążony błędem interpretacji typu przyczyna-skutek, nie wiadomo bowiem (bez dobrze zaplanowanych badań prospektywnych) czy mamy do czynienia z niskim BMI ponieważ badani gorzej się odżywiali z powodu już obecnego deficytu funkcji poznawczych, czy też niskie BMI jest czynnikiem uczestniczącym w rozwoju zaburzeń poznawczych, np. poprzez wywoływanie niedoborów ważnych witamin czy mikroelementów.

Stężenia osoczowych peptydów A β odróżniały istotnie grupę osób, w której po 2 latach obserwacji rozwinęło się otępienie od grupy stabilnej klinicznie; poziomy A β ₁₋₄₂ były w tej grupie statystycznie istotnie niższe i we wszystkich przypadkach mieściły się poniżej 25 percentyla. Ta obserwacja skłania do hipotezy, że poziomy peptydów A β w osoczu zachowują się dynamicznie. Z wcześniejszych obserwacji wynika, że A β są podwyższone w osoczu osób z MCI w porównaniu do zarówno zdrowych osób w grupie kontrolnej, jak i osób z chorobą Alzheimera [20, 21]. Stwierdzenie relatywnie niższych poziomów A β ₁₋₄₂ w podgrupie, która ulega szybszej progresji, wskazuje na możliwość, że markerem rozwijającego się otępienia może być nie tyle samo stężenie peptydów A β , lecz jego spadek. Na taką możliwość wskazano po raz pierwszy w pracy grupy Stevena Younkina z kliniki Mayo w Rochester w 2002 r. [24], a potwierdzono w kilku innych obserwacjach [22, 23], w tym jednej prospektywnej [31]. Hipoteza ta ma jednak swoje słabości. Przede wszystkim nie rozwiązano dylematu zależności osoczowych poziomów A β od wieku. Niektórzy badacze wskazują, że wraz z wiekiem dochodzi do postępujących zmian w stężeniach peptydów A β w osoczu i podkreślają, że siła związku z wiekiem jest tak znaczna, że uniemożliwia stosowanie ich oznaczania dla celów diagnostycznych ani predykcyjnych. Co ciekawe, nie jest jasne czy miałyby w istocie dochodzić do wzrostu tych stężeń [32, 33], czy też do ich spadku [34]. W badaniu własnym zależności osoczowych poziomów A β od wieku nie obserwowaliśmy [21].

Inną słabością hipotezy, i czynnikiem, który *per se* może wpływać na wszystkie wyniki badań osoczowych poziomów A β , są nierozwiązane dotąd problemy metodologiczne. Różni badacze posługują się różnymi metodami oznaczeń (zarówno dostępnymi komercyjnie, jak i przygotowywanymi w laboratoriach na potrzeby danego badania), stąd trudno jest jednoznacznie porównywać uzyskiwane

wyniki między sobą. Znaczenie może mieć zwłaszcza tzw. *floor effect*, czyli zjawisko polegające na niewystarczającej czułości większości metod w zakresie niskich stężeń (poniżej 25 pg/ml) peptydów A β , który w przypadku oznaczeń w CSF nie ma miejsca.

Wreszcie nie rozwiązano dotąd jednoznacznie problemu ewentualnej relacji osoczowych poziomów A β do innych markerów biochemicznych, zwłaszcza poziomów tych samych peptydów w CSF (większość badań [35], ale nie wszystkie [36]) wskazuje na brak zależności oraz markerów radiologicznych (np. zmian wielkości hipokampa w badaniu MRI) [36, 37]. Jednoczesne oznaczanie wielu markerów może w sposób znaczący podwyższyć ich czułość jako czynników prognostycznych pozwalających przewidzieć progresję MCI do otępienia.

WNIOSKI

1. Starszy wiek, wyższe wyjściowe nasilenie deficytu funkcji poznawczych (mierzone skalą ADAS-cog, ale nie MMSE) oraz zmiana w punktacji w skali ADAS-cog po roku obserwacji mogą być pomocne w identyfikowaniu osób z amnestyczną postacią łagodnych zaburzeń poznawczych, u których w ciągu 2 lat rozwinie się otępienie.
2. Poziomy osoczowych poziomów peptydów A β oraz wskaźnik masy ciała (BMI) różnią się istotnie w grupach stabilnej klinicznie i ulegającej progresji. Dla oceny użyteczności tych parametrów jako predyktorów progresji aMCI do otępienia niezbędne są badania na większych grupach osób.

PIŚMIENNICTWO

1. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303–8.
2. Portet F, Ousset PJ, Visser PJ, Frisoni GB, Nobili F, Scheltens P, Vellas B, Touchon J. MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease (EADC). Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 714–8.
3. Bidzan L, Bidzan M. Rokowanie w łagodnych zaburzeniach poznawczych. *Psychiatr Pol* 2004; 38: 251–62.
4. Gabryelewicz T. Łagodne zaburzenia poznawcze. *Akt Neurol* 2004; 4: 167–71.
5. Amieva H, Letenneur L, Dartigues JF, Rouch-Leroyer I, Sourgen C, D'Alchee-Biree F, Dib M, Barberger-Gateau P, Orgogozo JM, Fabrigoule C. Annual rate and predictors of conversion to dementia in subjects presenting mild cognitive impairment criteria defined according to a population-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 18: 87–93.
6. Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, Berg L. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 397–405.
7. Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM, Fabrigoule C, Amieva H, Le Carret N, Barberger-Gateau P, Dartigues JF. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology* 2002; 59: 1594–9.
8. Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, Fisher RH, Nores A, Naddon G, Dunn E, St George-Hyslop PH. Prediction of probable

- Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study. *Neurology* 1996; 46: 661–5.
9. Bozoki A, Giordani B, Heidebrink JL, Berent S, Foster NL. Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Arch Neurol* 2001; 58: 411–6.
 10. Kluger A, Ferris SH, Golomb J, Mittelman MS, Reisberg B. Neuropsychological prediction of decline to dementia in nondemented elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999; 12: 168–79.
 11. Arnaiz E, Almkvist O. Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl* 2003; 179: 34–41.
 12. Bruscoli M, Lovestone S. Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *Int Psychogeriatr* 2004; 16: 129–40.
 13. Almkvist O, Basun H, Backman L, Herlitz A, Lannfelt L, Small B, Viitanen M, Wahlund LO, Winblad B. Mild cognitive impairment – an early stage of Alzheimer's disease? *J Neural Transm Suppl* 1998; 54: 21–9.
 14. Wolf H, Jelic V, Gertz HJ, Nordberg A, Julin P, Wahlund LO. A critical discussion of the role of neuroimaging in mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand Suppl* 2003; 179: 52–76.
 15. Flirski M, Sobów T. Biochemical markers and risk factors of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2005; 2: 47–64.
 16. Riemenschneider M, Lautenschlager N, Wagenpfeil S, Diehl J, Drzezga A, Kurz A. Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid 42 proteins identify Alzheimer disease in subjects with mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2002; 59: 1729–34.
 17. Andreasen N, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P, Blennow K. Cerebrospinal fluid levels of total-tau, phospho-tau and A beta 42 predicts development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand Suppl* 2003; 179: 47–51.
 18. Hampel H, Teipel SJ, Fuchsberger T, Andreasen N, Wiltfang J, Otto M, Shen Y, Dodel R, Du Y, Farlow M, Moller HJ, Blennow K, Buerger K. Value of CSF beta-amyloid 1–42 and tau as predictors of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 705–10.
 19. Borroni B, Colciaghi F, Caltagirone C, Rozzini L, Broglio L, Cattabeni F, Di Luca M, Padovani A. Platelet amyloid precursor protein abnormalities in mild cognitive impairment predict conversion to dementia of Alzheimer type: a 2-year follow-up study. *Arch Neurol* 2003; 60: 1740–4.
 20. Assini A, Cammarata S, Vitali A, Colucci M, Giliberto L, Borghi R, Inglese ML, Volpe S, Ratto S, Dagna-Bricarelli F, Baldo C, Argusti A, Odetti P, Piccini A, Tabaton M. Plasma levels of amyloid beta-protein 42 are increased in women with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004; 63: 828–31.
 21. Sobów T, Flirski M, Kłoszewska I, Liberski PP. Plasma levels of A β peptides are altered in amnesic mild cognitive impairment but not in sporadic Alzheimer's disease. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2005; 65: 117–24.
 22. Pesaresi M, Lovati C, Bertora P, Mailland E, Galimberti D, Scarpini E, Quadri P, Forloni G, Mariani C. Plasma levels of beta-amyloid (1–42) in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2006; 27: 904–5.
 23. Mayeux R, Tang MX, Jacobs DM, i wsp. Plasma amyloid beta-peptide 1–42 and incipient Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1999; 46: 412–6.
 24. Graff-Radford N, Ertekin-Taner N, Jadeja N, Younkin L, Younkin S. Evidence that plasma amyloid beta protein may be useful as a premorbid biomarker for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2002; 23: S384.
 25. Luis CA, Barker WW, Loewenstein DA, Crum TA, Rogaeva E, Kawarai T, St George-Hyslop P, Duara R. Conversion to dementia among two groups with cognitive impairment. A preliminary report. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 18: 307–13.
 26. Keller HH, Ostbye T. Body Mass Index (BMI), BMI change and mortality in community-dwelling seniors without dementia. *J Nutr Health Aging* 2005; 9: 316–20.
 27. Kryscio RJ, Schmitt FA, Salazar JC, Mendiondo MS, Markesbery WR. Risk factors for transitions from normal to mild cognitive impairment and dementia. *Neurology* 2006; 66: 828–32.
 28. Bhargava D, Weiner MF, Hynan LS, Diaz-Arrastia R, Lipton AM. Vascular disease and risk factors, rate of progression and survival in Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2006; 19: 78–82.
 29. Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM, D'Introno A, Capurso C, Torres F, Grigoletto F, Maggi S, Del Parigi A, Reiman EM, Caselli RJ, Scafato E, Farchi G, Capurso A. Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. *Neurology* 2004; 63: 1882–91.
 30. Nourhashemi F, Deschamps V, Larrieu S, Letenneur L, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. PAQUID study. Personnes Agees Quid. Body mass index and incidence of dementia: the PAQUID study. *Neurology* 2003; 60: 117–9.
 31. Irizarry MC, Muzikansky A, Lee H, Raju S, Bottiglieri T, Hyman BT, Albert MA, Blacker D. Longitudinal changes in plasma A β 42 positively correlate with progression of mild cognitive impairment. Poster przedstawiony podczas 10th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders, Madryt, Hiszpania, 15–20.07.2006 r. *Alzheimer's Dementia* 2006; 3 (supl): 402.
 32. Mayeux R, Honig LS, Tang MX, Manly J, Stern Y, Schupf N, Mehta PD. Plasma A[beta]40 and A[beta]42 and Alzheimer's disease: relation to age, mortality, and risk. *Neurology* 2003; 61: 1185–90.
 33. Fukumoto H, Tennis M, Locascio JJ, Hyman BT, Growdon JH, Irizarry MC. Age but not diagnosis is the main predictor of plasma amyloid beta-protein levels. *Arch Neurol* 2003; 60: 958–64.
 34. Sundelöf JE, Giedraitis V, Irizarry MC, Sundström J, Ingelsson E, Rönnekaa E, Gunnarsson MD, Hymat BT, Basun H, Ingelsson M, Kilander L, Lannfelt L. Differential regulation of plasma A β 40 and A β 42 levels with aging in the Uppsala longitudinal study of adult men (ULSAM). Poster przedstawiony podczas 10th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders, Madryt, Hiszpania, 15–20.07.2006 r. *Alzheimer's Dementia* 2006; 3 (supl): 398.
 35. Mehta PD, Pirttila T, Patrick BA, Barshatzky M, Mehta SP. Amyloid beta protein 1–40 and 1–42 levels in matched cerebrospinal fluid and plasma from patients with Alzheimer disease. *Neurosci Lett* 2001; 304: 102–6.
 36. Blasko I, Jellinger K, Kemmler G, Krampla W, Jungwirth S, Wichart I, Tragl KH, Fischer P. 30 months prospective study on plasma amyloid beta protein 42, medial temporal lobe atrophy and change of cognition in the VITA cohort. Poster przedstawiony podczas 10th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders, Madryt, Hiszpania, 15–20.07.2006 r. *Alzheimer's Dementia* 2006; 3 (supl): 399.
 37. Graff-Radford NR, Weigand SD, Shuing MM, Knopman DS, Boeve BF, Lucas JA, Crook JE, Younkin LH, Petersen RC, Jack CR, Younkin SG. Annualized decrease in plasma A β 42 correlates with annualized decrease in hippocampal volume. Poster przedstawiony podczas 10th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders, Madryt, Hiszpania, 15–20.07.2006 r. *Alzheimer's Dementia* 2006; 3 (supl): 403.