

Łagodne zaburzenia funkcji poznawczych i otępienie w chorobie Parkinsona — obraz kliniczny i aktualne kryteria diagnostyczne

Dariusz Wieczorek¹, Emilia J. Sitek^{2, 3}, Jan Wójcik^{4, 5}, Jarosław Sławek^{2, 3}

¹Katedra i Klinika Rehabilitacji Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

²Oddział Neurologii Szpitala Specjalistycznego św. Wojciecha w Gdańsku

³Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

⁴Oddział Neurologiczny Szpitala Specjalistycznego im. dr. Józefa Babińskiego w Krakowie

⁵Zakład Psychofizjologii Instytutu Psychologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

STRESZCZENIE

Coraz większa skuteczność leczenia objawów ruchowych choroby Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) powoduje wydłużanie się oczekiwanej długości życia pacjentów. Jednak z czasem trwania choroby zwiększa się częstość występowania objawów pozaruchowych, dlatego kontrola tych objawów w leczeniu staje się coraz istotniejszym problemem. Wśród objawów pozaruchowych PD jednymi z najbardziej rozpowszechnionych są zaburzenia poznawcze. W pracy przedstawiono aktualne kryteria diagnostyczne rozpoznawania otępienia w chorobie Parkinsona (PD-D, *Parkinson's disease dementia*) oraz łagodnych zaburzeń poznawczych w chorobie Parkinsona (PD-MCI, *mild cognitive impairment in Parkinson's disease*) opracowane przez grupę ekspertów *Movement Disorder Society*. Omówiono obraz kliniczny zaburzeń poznawczych w PD oraz częstość występowania i czynniki ryzyka rozwoju PD-D. Ponadto przedstawiono postępowanie w przypadku podejrzenia PD-D oraz PD-MCI, ze szczególnym uwzględnieniem różnych przyczyn mogących powodować zaburzenia poznawcze w PD.

Polski Przegląd Neurologiczny 2013; 9 (3): 96–104

Słowa kluczowe: choroba Parkinsona, zaburzenia poznawcze, otępienie, łagodne zaburzenia poznawcze

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek

Oddział Neurologii i Oddział Udarowy

Szpital Specjalistyczny św. Wojciecha

Al. Jana Pawła II 50, 80-462 Gdańsk

tel./faks: 58 340 92 90

e-mail: jaroslawek@gumedu.edu.pl

Polski Przegląd Neurologiczny 2013, tom 9, 3, 96–104

Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.

Copyright © 2013 Via Medica

Objawy pozaruchowe w chorobie Parkinsona

Podstawą diagnostyki choroby Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) jest stwierdzenie osiowych objawów ruchowych, takich jak bradykineza, sztywność, zaburzenia postawy oraz drżenie (*UK Brain Bank Criteria*), a potwierdzenie rozpoznania stanowią zarówno krótkotrwała, jak i długotrwała odpowiedź na leczenie dopaminergiczne [1]. W ostatnich latach zwraca się jednak coraz większą uwagę na spektrum objawów pozaruchowych, które mogą poprzedzać wystąpienie objawów ruchowych PD, a w trakcie jej trwania często stają się jedną z głównych przyczyn niesprawności i dyskomfortu pacjenta (*zob.* tab. 1 [2]). Częstość objawów pozaruchowych w PD waha się od 21% w momencie rozpoznania PD do aż 88% po 7 latach choroby [3, 4]. Otępienie to, obok apatii i depresji, jedna z najczęstszych pozaruchowych manifestacji PD [4–6].

Zaburzenia poznawcze w chorobie Parkinsona — wcześniej czy późno?

U pacjentów z PD często stwierdza się spowolnienie myślenia (bradyfrenię), zaburzenia uwagi, dysfunkcje wykonawcze oraz problemy przestrzenne [6]. Zaburzenia uwagi i deficyty wykonawcze są niekiedy stwierdzane w badaniach psychometrycznych już u pacjentów z nowo zdiagnozowaną PD [7]. Deficyty te, o ile nie wpływają na codzienną aktywność, nie mają większego

Tabela 1. Spektrum objawów pozaruchowych w chorobie Parkinsona

Typ objawów	Objawy ¹	Częstość występowania objawów	
		Wcześnie ²	Późno ³
Objawy neuropsychiatryczne	Depresja ⁴	61%	84%
	Apatia		
	Otępienie		
	Lęk		
	Zaburzenia psychotyczne		
Objawy autonomiczne	Zaburzenia zachowania — zaburzenia kontroli impulsów, zespół dysregulacji dopaminergicznej	43%	90%
	Zaparcia ⁴		
	Zaburzenia w oddawaniu moczu (nykturia)		
	Zaburzenia seksualne		
	Hipotonia ortostaticzna		
Zaburzenia snu	Nadpotliwość	48%	82%
	Trudności w zasypianiu i fragmentacja snu		
	Nadmierna senność w ciągu dnia		
	Zaburzenia snu w fazie REM (RBD, <i>REM sleep behaviour disorder</i>) ⁴		
Inne	Zespół niespokojnych nóg (<i>restless leg syndrome</i>)	50%	80%
	Ból		
	Diplopia		
	Hiposmia ⁴		

¹Na podstawie [2]; ²stadium 1. wg skali Hoehn-Yahra; ³stadium 4.–5. wg skali Hoehn-Yahra; ⁴objawy mogące występować w przedklinicznej fazie choroby Parkinsona

znaczenia klinicznego. W przypadku większego nasilenia zaburzeń rozpoznaje się łagodne zaburzenia poznawcze w chorobie Parkinsona (PD-MCI, *mild cognitive impairment in Parkinson's disease*) [8] lub otępienie w chorobie Parkinsona (PD-D, *Parkinson's disease dementia*) [9]. Częstość rozpoznawania otępienia w przebiegu PD zwiększa się z czasem trwania choroby [7]. Dotychczas, na podstawie wielu badań przekrojowych, otępienie stwierdzano u 20–30% pacjentów z PD [5, 10, 11]. Wyniki wieloletnich badań obserwacyjnych wskazują natomiast, że po kilkunastu latach choroby otępienie rozpoznaje się u 80–90% chorych z PD [12–14]. Ryzyko rozwoju otępienia w PD jest 1,7–5,9 razy wyższe niż w populacji ogólnej [15, 16].

W piśmiennictwie nie ma dotychczas zbyt wielu danych na temat konwersji z PD-MCI do PD-D z powodu stosunkowo niedawnego opracowania kryteriów diagnostycznych PD-MCI [8]. Badanie pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, w którym chorzy byli obserwowani przez 3 lata (śr. czas trwania choroby na początku obserwacji

— 3 lata), sugerują roczny wskaźnik konwersji na poziomie 9% [17]. W badaniach pacjentów w zaawansowanym stadium choroby wykazano roczny wskaźnik konwersji z PD-MCI do PD-D na poziomie 15,5% (śr. czas trwania choroby na początku 4-letniej obserwacji — 11 lat) [18]. Jednak badanie Janvin i wsp. [18] przeprowadzono w małej grupie pacjentów i przed opracowaniem aktualnych kryteriów PD-MCI oraz PD-D.

Patogeneza zaburzeń poznawczych w chorobie Parkinsona

Patogeneza PD-D wydaje się bardzo złożona. W mózgach osób z PD-D stwierdza się patologię alzheimerowską, ciała Lewy'ego zlokalizowane korowo i podkorowo, zmiany hiperintensywne oraz patologię naczyń mózgowych. Kluczowe dla rozwoju otępienia mogą być również stosowane metody leczenia czy stężenia homocysteiny i witamin z grupy B, a także kwasu foliowego. Łagodne zaburzenia poznawcze w chorobie Parkinsona również wykazują znaczące zróżnicowanie pod względem podłoża neuropatologicznego [19].

Czynniki ryzyka otępienia w chorobie Parkinsona

Do głównych czynników ryzyka PD-D należą: zaawansowany wiek, późny wiek zachorowania, większe nasilenie niesprawności (wynik > 2 pkt. w skali Hoehn-Yahra), dłuższy czas trwania choroby oraz dominacja sztywności w obrazie klinicznym (*zob.* tab. 2). Otępienie w PD średnio pojawia się po około 10 latach trwania choroby [15]. Jego rozwój mogą zapowiadać nasilone zaburzenia węchu [20], aczkolwiek z punktu widzenia praktyki klinicznej najistotniejsza wydaje się obserwacja, że otępienie występuje szybciej u pacjentów z dominacją sztywności i bradykinezji w obrazie klinicznym, zaś później u osób z dominującym drżeniem [21]. U chorych z dominującym drżeniem wystąpienie otępienia jest zazwyczaj poprzedzone nasileniem sztywności i bradykinezji [15].

Diagnostyka różnicowa

W diagnostyce zaburzeń poznawczych w PD należy uwzględnić obecność innych chorób przebiegających z dysfunkcjami poznawczymi oraz wpływ stosowanej farmakoterapii na funkcje poznawcze. W przypadku pacjentów hospitalizowanych z powodu nagłego pogorszenia funkcji poznawczych jako potencjalne przyczyny zaburzeń poznawczych lub/i zaburzeń świadomości warto rozważyć przede wszystkim:

- uogólnione infekcje;
- zaburzenia elektrolitowe;
- uraz głowy (krwiak przymózgowy) lub uraz uogólniony wskutek upadków w przebiegu PD;
- guz mózgu.

W przypadku chorych hospitalizowanych w trybie pilnym oraz pozostałych pacjentów należy uwzględnić również możliwość negatywnego wpływu stosowanej farmakoterapii na funkcje poznawcze, w szczególności:

- leków nasennych, anksjolitycznych, neuroleptyków (głównie klasycznych);
- leków o działaniu antycholinergicznym (biperiden, triheksyfenidyl, amantadyna, oksybutynina);
- nagłego odstawienia leków dopaminergicznych;
- interakcji lekowych.

Wbrew wcześniejszym doniesieniom ostatnio wykazano, że amantadyna może wywierać również pozytywny wpływ na funkcje poznawcze i zmniejszać liczbę chorych z otępieniem po długim okresie leczenia, co — być może — wiąże się z hamowaniem ekscytotoksyczności aminokwasów pobudzających [22].

Ponadto pogorszenie funkcjonowania poznawczego może być związane z inną chorobą soma-

Tabela 2. Znaczenie rozpoznawania otępienia w chorobie Parkinsona

Otępienie jest czynnikiem ryzyka zaburzeń psychiatrycznych
Rozpoznanie otępienia może powodować konieczność zmniejszenia dawek leków dopaminergicznych, co może nasilić objawy ruchowe
Otępienie jest kryterium wykluczającym z leczenia operacyjnego (bezwzględnie), leczenia apomorfiną czy duodopą (jeżeli ma co najmniej umiarkowane nasilenie)
Otępienie zwiększa ryzyko śmiertelności oraz umieszczenia chorego w domu opieki
Otępienie wpływa na obciążenie opiekunów, a tym samym na organizację opieki nad chorym

tyczną (np. niewydolnością nerek) czy być niepożądanym skutkiem zabiegu operacyjnego (narkoza, niedotlenienie) lub ekspozycji na inne czynniki toksyczne (np. alkohol) [4]. Dla rozpoznania istotne są następujące dane: 1) związek czasowy między pojawieniem się zaburzeń poznawczych a stanem ogólnym pacjenta i zmianami w leczeniu; 2) tempo narastania objawów; 3) czas trwania zespołu parkinsonowskiego w momencie pojawienia się objawów otępienia. W przeciwieństwie do zaburzeń poznawczych związanych z infekcją czy zaburzeniami elektrolitowymi PD-D rozwija się powoli. W odniesieniu do związku czasowego otępienia w PD z początkiem choroby warto wspomnieć, że otępienie w pierwszym roku trwania zespołu parkinsonowskiego wyklucza rozpoznanie PD-D i sugeruje otępienie z ciałami Lewy'ego (tzw. zasada 1 roku). Jednak, jak wyżej wspomniano, otępienie w PD jest objawem późnym i rzadko występuje w ciągu pierwszych 5 lat choroby.

Diagnoza PD-D wymaga obiektywnej oceny funkcjonowania poznawczego, a jeśli to możliwe — kompleksowej oceny neuropsychologicznej. Ponadto niezbędne jest przeprowadzenie badań mogących ujawnić alternatywne przyczyny zaburzeń poznawczych (badań neuroobrazowych, rentgenogramu [RTG] klatki piersiowej, oznaczenia hormonu tarczycy [TSH, *thyroid stimulating hormone*], pomiaru stężenia witaminy B12, badania moczu, oznaczenia białka C-reaktywnego [CRP, *C-reactive protein*], morfologii, pomiaru stężeń glukozy i kreatyniny) [4].

Otępienie w chorobie Parkinsona — kryteria diagnostyczne

Kryteria diagnostyczne dla PD-D opublikowano w roku 2007 [9]. Do objawów osiowych PD-D (wg kryteriów *Movement Disorder Society* [MDS]) należą:

- rozpoznanie PD według *Queen Square Brain Bank Criteria*;
- podstępny i powolny rozwój otępienia u chorego charakteryzujący się obniżeniem sprawności poznawczej w stosunku do funkcjonowania przed chorobą w stopniu ograniczającym pełnienie ról społecznych, zawodowych bądź dbanie o własną higienę, niezależnie od objawów ruchowych czy autonomicznych.

Pogorszenie to dotyczy ponad jednego obszaru funkcjonowania poznawczego (zob. tab. 3). Rozpoznanie PD-D jest możliwe wyłącznie u tych chorych, u których tak scharakteryzowany proces otępienny rozwija się już po wcześniejszym rozpoznaniu PD i u których nie występują wskaźniki innych potencjalnych przyczyn zaburzeń funkcjonowania poznawczego, które uniemożliwiłyby jednoznaczne i pewne przypisanie objawów chorego PD-D (zob. tab. 4).

Wśród objawów potwierdzających rozpoznanie PD-D wyróżnia się zaburzenia poznawcze, którym mogą towarzyszyć zaburzenia zachowania (zob. tab. 3, 5). Warto zauważyć rozbieżność tych

kryteriów z kryteriami otępienia według *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision (ICD-10)*. Pacjent z PD nie musi wykazywać zaburzeń pamięci, aby możliwe było rozpoznanie PD-D. Dla przykładu, pacjent z PD-D może mieć znaczące zaburzenia funkcji wykonawczych i zaburzenia przestrzenne albo też zaburzenia uwagi i zaburzenia funkcji wykonawczych, aby zostało ustalone rozpoznanie PD-D. Zaburzenia funkcji językowych nie są typowe dla PD-D.

Profil funkcjonowania poznawczego w otępieniu w chorobie Parkinsona

Do niedawna zaburzenia poznawcze w PD opisywano jako tak zwane otępienie podkorowe [23, 24]. Wiadomo, że klasyczny podkorowy profil otępienia ujawnia się u około 50% osób z PD-D [25]. Według aktualnych kryteriów PD-D u pacjenta w ramach oceny funkcjonowania poznawczego stwierdza się przynajmniej dwa spośród następujących zaburzeń:

- **zaburzenia uwagi** — zaburzeniu ulega spontaniczność i selektywność uwagi dowolnej, a chorzy mają trudności z wykonaniem testów uwagi; jakość ich wykonania może podlegać fluktuacjom w ciągu dnia bądź z dnia na dzień;
- **zaburzenia funkcji wykonawczych** — chorzy ujawniają trudności z wykonaniem zadań wymagających samodzielnego inicjowania i planowania czynności, tworzenia pojęć, odkrywania reguł czy zmiany przyjętego wcześniej nastawienia; występuje spowolnienie myślenia (bradyfrenia);
- **zaburzenia wzrokowo-przestrzenne** — chorzy wykazują trudności z wykonaniem zadań angażujących orientację przestrzenną, procesy percepcyjne bądź sprawność konstrukcyjną;
- **zaburzenia pamięci–przypominania** — chorzy mają trudności ze swobodnym przypomnia-

Tabela 3. Cechy kliniczne PD-D (wg kryteriów *Movement Disorder Society [MDS] [9]*)

Zaburzenia poznawcze (> 1, by dokonać rozpoznania PD-D)*	Zaburzenia zachowania
Zaburzenia uwagi	Apatia
Zaburzenia funkcji wykonawczych	Zmiany osobowości, depresja i lęk
Zaburzenia wzrokowo-przestrzenne	Halucynacje (głównie wzrokowe)
Zaburzenia pamięci	Urojenia
	Nadmierna senność w ciągu dnia

*Wśród nich nie wyróżnia się zaburzeń funkcji językowych, które nie są typowe dla PD-D

Tabela 4. Objawy sugerujące możliwość alternatywnego rozpoznania przyczyny otępienia w chorobie Parkinsona (PD-D, *Parkinson's disease dementia*) (wg kryteriów *Movement Disorder Society [MDS] [9]*)

Objawy powodujące, że rozpoznanie PD-D jest niepewne wg kryteriów MDS (A)	Objawy wykluczające rozpoznanie PD-D wg kryteriów MDS (B)
Współistnienie innych zaburzeń mogących powodować zaburzenia poznawcze, ale takich, które nie wydają się przyczyną otępienia (np. zmiany naczyniowe w neuroobrazowaniu)	Stwierdzenie zaburzeń poznawczych i zaburzeń zachowania z powodu choroby układowej, zatrucia lekami
Niejasny odstęp czasowy między pojawieniem się zaburzeń poznawczych i ruchowych	Rozpoznanie epizodu depresji większej (dużej depresji) wg klasyfikacji DSM-IV
	Rozpoznanie prawdopodobnego otępienia naczyniowego wg kryteriów NINDS-AIREN*

*Otępienie naczyniowe zgodnie z kryteriami NINDS-AIREN nie rozwija się podstępnie i wolno, lecz postępuje skokowo w związku z kolejnymi udarami mózgu bądź od razu rozwija się w pełnej postaci od 3 miesięcy od udaru. Cechują je objawy ogniskowe, skokowe nasilanie się objawów oraz fluktuacje; DSM-IV — *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*; NINDS-AIREN — *National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences*

Tabela 5. Ołępienie prawdopodobne i ołępienie możliwe w chorobie Parkinsona według kryteriów *Movement Disorder Society* [9]

Ołępienie prawdopodobne	Ołępienie możliwe
Obecne 2 objawy osiowe	
Typowy profil zaburzeń poznawczych w ≥ 2 z 4 obszarów funkcjonowania poznawczego (zaburzenia uwagi o charakterze fluktuacji, dysfunkcje wykonawcze, zaburzenia wzrokowo-przestrzenne, zaburzenia spontanicznego przypominania przy lepiej zachowanym przypominaniu z pomocą)	Atypowy profil zaburzeń poznawczych w ≥ 1 obszarze funkcjonowania poznawczego, jak np. objawy afazji lub objawy amnestyczne (zaburzone odroczone odtwarzanie bez poprawy w próbach rozpoznania czy po udzieleniu podpowiedzi z zachowaną pamięcią bezpośrednią)
≥ 1 zaburzenie zachowania (zob. tab. 3); brak czyni rozpoznanie mniej prawdopodobnym, jednak nie wyklucza rozpoznania)	Zaburzenia zachowania mogą, ale nie muszą występować
Brak objawów z grupy A (zob. tab. 4)	≥ 1 cecha z grupy A (zob. tab. 4)
Brak objawów z grupy B (zob. tab. 4)	Brak objawów z grupy B (zob. tab. 4)

niem sobie niedawnych zdarzeń, z wykonaniem zadań wymagających uczenia się nowego materiału, jednak pomaga im zastosowanie podpowiedzi bądź procedury rozpoznawania; ewidentna amnezja następcza, gdy procedura rozpoznawania ani podpowiedzi nie jest pomocna w wydobyciu materiału z pamięci (ponieważ chory nie zapamiętuje prezentowanego materiału), wskazuje już na atypowość profilu.

W PD-D **funkcje językowe** pozostają w zasadzie sprawne, jednak dopuszcza się możliwość występowania trudności z aktualizacją słów oraz z rozumieniem złożonych zdań, o ile nie są to objawy afazji [9].

Diagnostyka funkcji poznawczych w ołępieniu w chorobie Parkinsona

Do wydanych w 2007 roku kryteriów rozpoznawania PD-D, w kolejnym numerze pisma, MDS dołączył rekomendacje dotyczące narzędzi badawczych, pozwalających ustalić to rozpoznanie [26]. Zgodnie z tymi rekomendacjami praktycznymi wyróżnia się dwa poziomy diagnostyki PD-D. Poziom I odpowiada ocenie przesiewowej i nie wymaga specjalistycznej wiedzy neuropsychologicznej. Rekomendowany sposób oceny, oparty na integracji kluczowych informacji z wywiadu, historii choroby oraz wyników takich testów, jak: *Mini-Mental State Examination* (MMSE), próba wymieniania miesięcy wstak, test zegara, próby fluencji literowej, przedstawiono w tabeli 6. Porównanie tego sposobu oceny z pełnym badaniem neuropsychologicznym wykazało jego 100-procentową swoistość, ale tylko 46,7-procentową czułość [27], co podkreśla znaczenie oceny neuropsychologicznej w procesie diagnostycznym.

Poziom II w diagnostyce PD-D odpowiada ocenie neuropsychologicznej przeprowadzanej przez

specjalistę w tym zakresie. Jest ona niezbędna, jeśli na poziomie I nie można ustalić jednoznacznego rozpoznania lub chory cierpi na znaczące obniżenie nastroju. Na II poziomie diagnostyki PD-D zaleca się przeprowadzenie oceny przesiewowej — ogólnej oraz oceny szczegółowej. W celu oceny ogólnej zaleca się użycie narzędzi dokładniejszych niż MMSE, takich jak na przykład Skala Demencji Mattisa (MDRS, *Mattis Dementia Rating Scale*) zaprojektowana pod kątem ołępień podkorowych.

W celu szczegółowej oceny neuropsychologicznej zaleca się zbadanie sprawności uwagi, funkcji wykonawczych, językowych, wzrokowo-przestrzennych i pamięci. Przedstawienie rekomendacji MDS dotyczących testów neuropsychologicznych zalecanych w PD-D [26] przekracza ramy niniejszego opracowania. Warto nadmienić, że w diagnostyce neuropsychologicznej pacjentów z PD preferuje się podejście psychometryczne. Spośród testów znormalizowanych w populacji polskiej użyteczne w diagnostyce pacjentów z PD mogą być wybrane podtesty Skali Inteligencji Wechslera (Powtarzanie cyfr, Podobieństwa) [28], Kalifornijski Test Uczenia się Językowego [29], Test Sortowania Kart z Wisconsin [30] oraz Test Kolorowych Połączeń [31]. Brakuje natomiast na polskim rynku testów do oceny funkcji przestrzennych bez zaangażowania motoryki, a tylko takie badanie ma wartość diagnostyczną u pacjenta z PD.

Diagnostyka zaburzeń emocjonalnych i zaburzeń zachowania

Eksperci MDS sugerują, by do oceny depresji u chorych z podejrzeniem PD-D stosować metodę opartą na wywiadzie klinicznym (Skalę Depresji Montgomery Asberg lub Skalę Depresji Hamiltona) albo kwestionariusz samoopisu (Skalę Depresji Becka lub Geriatryczną Skalę Oceny Depresji).

Tabela 6. Arkusz oceny prawdopodobnego otępienia w chorobie Parkinsona według rekomendacji *Movement Disorder Society* na poziomie I (na podstawie [9, 26])

Lp.		TAK	NIE
1.	Choroba Parkinsona	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Choroba Parkinsona rozwinęła się przed otępieniem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	MMSE < 26 pkt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Otępienie wpływa na wykonywanie czynności życia codziennego (ADL, <i>activities of daily living</i>) — na podstawie wywiadu od opiekuna lub tzw. kwestionariusza pigułkowego u pacjentów, którzy dotychczas realizowali recepty i przyjmowali leki samodzielnie (ocena, czy pacjent jest w stanie bez pomocy wymienić nazwy zazywanych leków [bądź cechy alternatywne, jak np. kolor tabletek, jeżeli dawki leku są pod tym względem różnicowane], podać ich dawkowanie oraz relacje czasowe w ich przyjmowaniu)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	Zaburzenia procesów poznawczych — należy zaznaczyć, które testy ujawniły zaburzenia (aby zaznaczyć TAK w kolumnie po prawej stronie, niezbędne jest stwierdzenie trudności w ≥ 2 podpunktach):	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> wymienianie miesięcy wspak (pominięcie ≥ 2 miesięcy, nieprawidłowa kolejność, czas > 90 s) lub 100–7 (> 2 błędy)		
	<input type="checkbox"/> fluencja literowa („S” ≤ 9 słów) lub test zegara (błędne ułożenie cyfr lub wskazówek)		
	<input type="checkbox"/> pięciokąty z MMSE (rysunek nieprawidłowy)		
	<input type="checkbox"/> przypomnienie 3 słów (1 błąd)		
6.	Brak dużej depresji	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	Brak majaczenia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	Brak innych nieprawidłowości mogących wywoływać zaburzenia poznawcze i czyniących rozpoznanie PD-D niejednoznacznym	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Prawdopodobne PD-D: TAK we wszystkich punktach 1–8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

W ocenie omamów wzrokowych można wykonać *Parkinson Psychosis Questionnaire* (PPQ), natomiast bardziej wszechstronną ocenę objawów neuropsychiatrycznych umożliwia Inwentarz Neuropsychiatryczny (NPI, *Neuropsychiatric Inventory*) [26].

Otępienie w chorobie Parkinsona — postępowanie

W przypadku rozpoznania PD-D w pierwszej kolejności zaleca się odstawienie leków wpływających negatywnie na funkcje poznawcze: antycholinergicznym, uspokajających i nasennych. Następnie sugeruje się odstawienie lub zmniejszenie dawek leków przeciwparkinsonowskich, w szczególności wymienionych wyżej leków antycholinergicznym, także amantadyny, a wreszcie inhibitorów monoaminooksydazy B (MAO-B), inhibitorów katecholo-O-metyltransferazy (COMT, *catechol-O-methyltransferase*) oraz agonistów dopaminy. W leczeniu otępienia w PD rekomenduje się inhibitory acetylocholinesterazy, w szczególności rywastygminę [4, 32–34].

Łagodne zaburzenia poznawcze w chorobie Parkinsona — kryteria diagnostyczne

W ramach łagodnych zaburzeń poznawczych obecnie wyróżnia się dwie postaci — wybiórczą

(zaburzony jest tylko jeden obszar funkcjonowania poznawczego) i uogólnioną/mieszaną (zaburzonych jest więcej obszarów funkcjonowania poznawczego), które mogą mieć formę amnestyczną (zaburzona jest pamięć) bądź nieamnestyczną (pamięć nie jest zaburzona). Kryteria rozpoznania PD-MCI przedstawiono w tabeli 7. Podobnie jak kryteria PD-D obejmują uproszczoną oraz szczegółową ocenę stanu procesów poznawczych [8].

Poziom I rozpoznania (ocena skrócona) wymaga zastosowania jednej z poniższych skal:

- *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA);
- *Parkinson's Disease- Cognitive Rating Scale* (PD-CRS);
- *Scales for Outcomes of Parkinson's Disease-Cognition* (SCOPA-Cog.);
- MDRS;

Niestety, spośród tych skal tylko MoCA ma wersję polskojęzyczną (www.mocatest.org) [35], która jest tłumaczeniem skali anglojęzycznej. Warto zauważyć, że rozpoznanie PD-MCI nie może być ustalone, nawet na poziomie uproszczonym, na podstawie wyniku MMSE. Diagnostyka PD-MCI na poziomie I dopuszcza natomiast użycie baterii testów neuropsychologicznych niespełniających wymagań stawianych jej na poziomie II (*zob.* tab. 6).

Tabela 7. Kryteria diagnostyczne łagodnych zaburzeń poznawczych w chorobie Parkinsona (PD-MCI, *Parkinson's disease — mild cognitive impairment*)

<p>I. Kryteria włączenia</p> <p>Diagnoza PD wg kryteriów UK PD <i>Brain Bank</i></p> <p>Stopniowe pogorszenie funkcji poznawczych w ocenie pacjenta lub opiekuna bądź stwierdzone przez klinicystę</p> <p>Zaburzenia poznawcze w badaniu neuropsychologicznym lub w badaniu przesiewowym (<i>patrz</i> pkt. III)</p> <p>II. Kryteria wykluczenia</p> <p>Rozpoznanie PD-D wg kryteriów Emre i wsp. (2007) [9]</p> <p>Inne główne wyjaśnienie przyczyny zaburzeń poznawczych (np. delirium, udar, epizod depresji większej (dużej depresji), zaburzenia metaboliczne, niepożądane działania leków, uraz głowy)</p> <p>III. Wskazówki diagnostyczne do rozpoznania na poziomach I i II</p> <p>A. Poziom I (ocena skrócona):</p> <ul style="list-style-type: none"> • obniżony wynik w skali przesiewowej zwalidowanej w PD • zaburzenia stwierdzone w ≥ 2 testach w sytuacji, gdy zastosowano skróconą baterię testów neuropsychologicznych (tj. zawierającą < 2 testy do oceny każdej z 5 funkcji lub też oceniono < 5 funkcji poznawczych) <p>B. Poziom II (ocena kompleksowa)</p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie neuropsychologiczne obejmuje ≥ 2 testy do oceny każdej z 5 funkcji poznawczych (tj. uwagę i pamięć operacyjną, funkcje wykonawcze, językowe, pamięć i funkcje wzrokowo-przestrzenne) • stwierdzono zaburzenia w ≥ 2 testach neuropsychologicznych: 2 testach do oceny tego samego aspektu funkcjonowania poznawczego lub w 2 testach, z których każdy służy do oceny innego aspektu funkcjonowania poznawczego • zaburzenia w testach neuropsychologicznych można wykazać na 3 sposoby: <ul style="list-style-type: none"> — poziom wykonania $< 1-2$ SD od poziomu oczekiwanego wg odpowiednich norm — znaczące pogorszenie w badaniu kontrolnym — znaczące pogorszenie w porównaniu z szacunkowym poziomem funkcji poznawczych przed chorobą <p>IV. Klasyfikacja podtypów PD-MCI (opcjonalna, wymaga zastosowania 2 testów do oceny każdego z 5 obszarów funkcjonowania poznawczego, zalecana w badaniach naukowych)</p> <p>Wybiórcze PD-MCI (<i>single-domain</i>) — zaburzenia stwierdzono w 2 testach w ramach 1 obszaru funkcjonowania poznawczego (określ zaburzoną funkcję), inne funkcje są niezaburzone</p> <p>Mieszane PD-MCI (<i>multiple-domain</i>) — zaburzenia stwierdzono w ≥ 1 teście w ramach oceny 2 lub więcej funkcji poznawczych (określ zaburzone funkcje)</p>
--

SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe

Diagnostyka na poziomie II powinna się opierać na baterii testów neuropsychologicznych do oceny funkcjonowania uwagi i pamięci operacyjnej/roboczej, epizodycznej, funkcji wykonawczych, językowych i wzrokowo-przestrzennych, za pomocą co najmniej dwóch testów do oceny każdego badanego obszaru funkcjonowania poznawczego. Wskaźnikiem łagodnych zaburzeń poznawczych jest nieprawidłowe wykonanie przez pacjenta co najmniej 2 zadań testowych w odniesieniu do: (1) norm testowych, (2) wcześniejszego badania lub (3) szacunkowego poziomu przed chorobą. Z powodu niewielkiej liczby testów neuropsychologicznych znormalizowanych w populacji polskiej oraz nieprzystosowania niektórych z nich do pomiaru funkcji poznawczych u pacjentów z PD (np. Testu Płynności Figuralnej Ruffa) w przypadku większości badanych funkcji możliwe jest spełnienie warunku (2) lub (3). Niestety, spełnie-

nie warunku (1) z użyciem norm polskich wydaje się możliwe jedynie w przypadku badania 1 z 5 aspektów funkcjonowania poznawczego, tj. uwagi (np. z zastosowaniem podtestu Powtarzanie cyfr z *Revised Wechsler Adult Intelligence Scale* [WAIS-R] oraz Testu Kolorowych Połączeń).

Znaczenie badania neuropsychologicznego w chorobie Parkinsona

W przypadku podejrzenia PD-D lub PD-MCI badanie neuropsychologiczne pomoże ustalić, czy objawy, na które skarży się pacjent i/lub które obserwuje neurolog, można wyjaśnić postawą lękową lub obniżonym nastrojem pacjenta, czy też wynikają one z rzeczywistych dysfunkcji poznawczych. Ponadto, planując kontrolę skuteczności leczenia po zakończeniu hospitalizacji, powinno się każdorazowo uwzględnić badanie neuropsychologiczne. Warunkiem interpretacji

badania kontrolnego w kategoriach poprawy/pogorszenia sprawności poznawczej u pacjenta jest możliwość porównania wyników ilościowych obu badań. Z powodu rosnącej przewidywanej długości życia w PD jest bardzo prawdopodobne, że każdy pacjent będzie kilkakrotnie badany neuropsychologicznie w czasie trwania choroby. Często jednak będzie badany kontrolnie przez innego neuropsychologa. Dlatego warto zachęcać psychologów do umieszczania w opisie wyników listy zastosowanych metod oraz — w miarę możliwości — ilościowych wyników badania. Bez możliwości zestawienia aktualnych wyników z wynikami poprzednich badań aktualne badanie nie pozwoli na ocenę progresji zaburzeń poznawczych. Ponadto brak danych o testach zastosowanych w stosunkowo niedawno przeprowadzonym badaniu może spowodować, że badający zastosuje powtórnie te same metody testowe, bardzo podatne na efekt wprawy/uczenia (ang. *practice effect*). Znajomość wcześniej zastosowanych metod pozwoliłaby natomiast na użycie wersji zastępczych testów lub alternatywnych metod oceny.

Podsumowanie

Zaburzenia poznawcze są jednymi z najczęstszych objawów pozaruchowych PD. Ich pojawienie się stanowi ważny moment w przebiegu choroby, wymagający nieco innego podejścia terapeutycznego (tj. zmniejszenia dawek leków potencjalnie pogarszających funkcje poznawcze i stwarzających ryzyko zaburzeń psychotycznych oraz ewentualnego wprowadzenia farmakoterapii prognostycznej). Badanie funkcji poznawczych jest także ważnym elementem procesu kwalifikacji chorych do zabiegów stereotaktycznych, zarówno ablacyjnych, jak i z wszczepieniem stymulatora. W kryteriach MDS uporządkowano zasady rozpoznawania, ale jednocześnie pokazano, że nie jest ono łatwe i często wymaga współpracy neurologa z neuropsychologiem i psychiatrą.

Źródła finansowania

EJS w trakcie przygotowywania manuskryptu otrzymywała stypendium MNiSW dla wybitnych młodych naukowców.

PIŚMIENNICTWO

- Hughes A.J., Daniel S.E., Blankson S.E., Lees A.L. A clinicopathological study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* 1993; 50: 140–148.
- Barone P., Antonini A., Colosimo C. i wsp. The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2009; 24: 1641–1649.
- Shulman L.M., Taback R.L., Bean J., Weiner W.J. Comorbidity of the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2001; 16: 507–510.
- Sławek J., Sobów T., Magierski R., Boczarzka-Jedynak M., Opala G., Gorzkowska A. Zaburzenia neuropsychiatryczne. W: Sławek J., Friedman A., Bogucki A., Opala G. (red.). *Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe*. Tom 1. Via Medica, Gdańsk 2012: 130–171.
- Sławek J., Derejko M. Depresja i ośpienie — najczęstsze pozaruchowe objawy choroby Parkinsona. *Neurol. Neurochirurg. Pol.* 2003; (supl. 5): 103–115.
- Sławek J., Wieczorek D. Zaburzenia poznawcze w chorobie Parkinsona: rozpowszechnienie, patogeneza i obraz kliniczny. W: Sobów T., Sławek J. (red.). *Zaburzenia poznawcze i psychiczne w chorobie Parkinsona i w innych zespołach parkinsonowskich*. Continuo, Wrocław 2006: 33–74.
- Muslimovic D., Schmand B., Speelman J.D., de Haan R.J. Course of cognitive decline in Parkinson's disease: a meta-analysis. *J. Int. Neuropsych. Soc.* 2007; 13: 920–932.
- Litvan I., Goldman J.G., Tröster A.I. i wsp. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov. Disord.* 2012; 27: 349–356.
- Emre M., Aarsland D., Brown R. i wsp. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2007; 22: 1689–1707.
- Sławek J., Roszmann A., Robowski P. i wsp. The impact of white matter hyperintensities on dementia in Parkinson's disease in relation to the homocysteine level and other vascular risk factor. *Neurodegener. Dis.* 2013; 12: 1–12.
- Aarsland D., Zaccari J., Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2005; 20: 1255–1263.
- Aarsland D., Andersen K., Larsen J.P., Lolk A., Kragh-Sørensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson's disease: an 8-year prospective study. *Arch. Neurol.* 2003; 60: 387–392.
- Hely M.A., Reid W.G.J., Adena M.A., Halliday G.M., Morris J.G.L. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov. Disord.* 2008; 23: 837–844.
- Reid W.G., Hely M.A., Morris J.G., Loy C., Halliday G.M. Dementia in Parkinson's disease: a 20-year neuropsychological study (Sydney Multicentre Study). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2011; 82: 1033–1037.
- Aarsland D., Kurz M.W. The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease. *Brain Pathol.* 2010; 20: 633–639.
- Perez F., Helmer C., Foubert-Samier A., Auriacombe S., Dartigues J.-F., Tison F. Risk of dementia in an elderly population of Parkinson's disease patients: a 15-year population-based study. *Alzheimers Dement.* 2013; 8: 463–469.
- Pedersen K.F., Larsen J.P., Tysnes O.B., Alves G. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest Study. *JAMA Neurol.* 2013; 70: 580–586.
- Janvin C.C., Larsen J.P., Aarsland D., Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov. Disord.* 2006; 21: 1343–1349.
- Jellinger K. Heterogenous mechanisms of mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *J. Neural. Transm.* 2013; 120: 157–167.
- Baba T., Kikuchi A., Hirayama K. i wsp. Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3 year longitudinal study. *Brain* 2012; 135: 161–169.
- Selikhova M., Williams D.R., Kempster P.A. i wsp. A clinic-pathological study of subtypes in Parkinson's disease. *Brain* 2009; 132: 2947–2957.
- Inzelberg R., Bonucelli U., Schechtman E. i wsp. Association between amantadine and the onset of dementia in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2006; 21: 1375–1379.
- Albert M.L., Feldman R.G., Willis A.L. The 'subcortical dementia' of progressive supranuclear palsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1974; 37: 121–130.
- Albert M.L. Subcortical dementia: historical review and personal view. *Neurocase* 2005; 11: 243–245.
- Emre M. What causes mental dysfunction in Parkinson's disease? *Mov. Disord.* 2003; 18: S63–S71.
- Dubois B., Burn D., Goetz C. i wsp. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov. Disord.* 2007; 22: 2314–2324.
- Barton B., Grabli D., Bernard B. i wsp. Clinical validation of Movement Disorder Society — recommended diagnostic criteria for Parkinson's disease with dementia. *Mov. Disord.* 2012; 27: 248–253.
- Brzeziński J., Gaul M., Hornowska E. i wsp. Skala Inteligencji Wechslera dla Dorosłych. Wersja zrewidowana — renormalizacja. Polska adaptacja WAIS-R (PL). Podręcznik. Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego, Warszawa 2004.

29. Łojek E., Stańczak J. Podręcznik do Kalifornijskiego Testu Uczucia się Językowego CVLT. Polska normalizacja. Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego, Warszawa 2010.
30. Jaworowska A. Test Sortowania Kart z Wisconsin. Podręcznik. Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego, Warszawa 2002.
31. Łojek E., Stańczak J. Test Kolorowych Połączeń. Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego, Warszawa 2012.
32. Seppi K., Weintraub D., Coelho M. i wsp. The Movement Disorder Society evidence-based review update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2011; 26: S42–S80.
33. Rolinski M., Fox C., Maidment I., McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 14: CD006504.
34. Svenningsson P., Westman E., Ballard C., Aarsland D. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment. *Lancet Neurol.* 2012; 11: 697–707.
35. Magierska J., Magierski R., Fendler W., Kłoszewska I., Sobów T.M. Clinical application of the Polish adaptation of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test in screening for cognitive impairment. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2012; 46: 130–139.