

ORIGINAL ARTICLE  
PRACA ORYGINALNA

## KLINICZNE I DEMOGRAFICZNE PREDYKTORY ŁAGODNYCH ZABURZEŃ POZNAWCZYCH – BADANIE PRZEKROJOWE

### CLINICAL AND DEMOGRAPHIC PREDICTORS OF MILD COGNITIVE IMPAIRMENT - CROSS-SECTIONAL STUDY

Anna Rajtar-Zemba<sup>1</sup>, Andrzej Sałakowski<sup>3</sup>, Jakub Rajtar-Zemba<sup>2</sup>, Katarzyna Olszewska<sup>1</sup>, Roksana Epa<sup>1</sup>, Gabriela Tomczyk-Knop<sup>4</sup>, Anna Starowicz-Filip<sup>1</sup>, Barbara Bętkowska-Korpała<sup>1</sup>, Anna Skalska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ZAKŁAD PSYCHOLOGII LEKARSKIEJ, KATEDRA PSYCHIATRII, UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI, COLLEGIUM MEDICUM W KRAKOWIE, KRAKÓW, POLSKA

<sup>2</sup>KATEDRA CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH I GERONTOLOGII, UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI, COLLEGIUM MEDICUM W KRAKOWIE, KRAKÓW, POLSKA

<sup>3</sup>NZOZ NOWA REHABILITACJA W KRAKOWIE, KRAKÓW, POLSKA

<sup>4</sup>NZOZ CENTRUM DOBREJ TERAPII W KRAKOWIE, KRAKÓW, POLSKA

#### STRESZCZENIE

**Wstęp:** Obniżenie sprawności funkcji poznawczych stanowi poważny problem zdrowotny oraz społeczny osób w wieku podeszłym. Skuteczne zapobieganie i leczenie dysfunkcji poznawczych należy do wyzwań współczesnej medycyny. W literaturze przedmiotu brakuje dostatecznej liczby spójnych danych dotyczących związku różnych czynników klinicznych i demograficznych z funkcjonowaniem poznawczym osób w różnym przedziale wiekowym.

**Cel pracy:** Analiza klinicznych i demograficznych predyktorów łagodnych zaburzeń poznawczych w zależności od grupy wiekowej.

**Materiał i metody:** Analizą objęto 817 osób w wieku podeszłym (669 z prawidłowym funkcjonowaniem poznawczym i 148 osób z MCI). Celem oceny poziomu nasilenia objawów depresyjnych zastosowano skróconą 15-punktową Geriatryczną Skalę Oceny Depresji. Wszystkie osoby badane zostały poddane przesiewowej ocenie funkcjonowania poznawczego za pomocą Krótkiej Skali Oceny Stanu Psychicznego oraz Addenbrooke's Cognitive Examination-III. Do oceny poszczególnych domen poznawczych wykorzystano: Test Piętnastu Słów Reya, Test Fluencji Słownej, Test Rysowania Zegara, Test Powtarzania Cyfr oraz Test Łączenia Punktów.

**Wyniki:** Wykazano, że niezależnie związane z MCI są wiek (OR=1,09; 95% CI: 1,05–1,13) oraz poziom wykształcenia (OR=0,75; 95% CI: 0,69–0,81) w całej grupie wiekowej. W podziale na grupy w zależności od wieku okazało się, że w młodszej grupie MCI istotne okazały się wiek, poziom wykształcenia oraz depresja, a w starszej grupie MCI wiek oraz poziom wykształcenia.

**Wnioski:** Identyfikacja dysfunkcji poznawczych oraz czynników związanych z ich występowaniem stanowi istotny element procesu diagnostyczno-terapeutycznego.

**SŁOWA KLUCZOWE:** MCI, łagodne zaburzenia poznawcze, starzenie się

#### ABSTRACT

**Introduction:** Cognitive limitations are a serious health and social problem, which concerns elderly people. Effective prevention and treatment of cognitive dysfunction is one of the challenges of modern medicine. There is not enough consistent data in the literature to indicate the relationship between various clinical and demographic factors with cognitive functioning in different age ranges.

**The aim:** To analyze clinical and demographic predictors of mild cognitive impairment by age group.

**Material and methods:** The analysis included 817 participants (669 with normal cognitive function and 148 people with MCI). The evaluation of the level of depressive symptoms was measured by the Short Form Geriatric Depression Scale. All participants were screened for cognitive functioning using the Mini-Mental State Examination and Addenbrooke's Cognitive Examination-III. Different cognitive domains were evaluated with different neuropsychological tools: the Rey Auditory Verbal Learning test, Clock Drawing test, Verbal Fluency test, Digit Span Test and Trail Making test.

**Results:** It has been shown that independently associated with MCI were age (OR = 1.09, 95% CI: 1.05-1.13) and level of education (OR = 0.75, 95% CI: 0.69-0.81). Depending on the age, it turned out that in the younger MCI group, age, education and depression were significant, and the age and level of education were significant in the older MCI group.

**Conclusions:** The identification of cognitive dysfunctions is an important element of the diagnostic and therapeutic process.

**KEY WORDS:** MCI, mild cognitive impairment, aging

Wiad Lek 2019, 72, 9 cz II, 1715-1722

#### WSTĘP

Częstym problemem wieku podeszłego jest osłabienie sprawności funkcji poznawczych z czym wiąże się utrata zdolności do wykonywania codziennych zadań. Funk-

cje poznawcze definiowane są jako wyższe czynności umysłowe obejmujące takie procesy, jak: spostrzeganie, przyswajanie nowych informacji, zdolności wzrokowo-przestrzenne, uwaga, myślenie, funkcje językowe, pamięć

oraz funkcje wykonawcze. Normalny proces starzenia się wiąże się z osłabieniem pewnych zdolności poznawczych, takich jak: szybkość przetwarzania informacji, pamięć, sprawność językowa, zdolności wzrokowo-przestrzenne oraz funkcje wykonawcze. Związane z wiekiem osłabienie funkcjonowania poznawczego nie jest jeszcze dobrze poznane, jednak badania wskazują na zmiany objętości zarówno istoty szarej jak i białej mózgowia oraz zmian w poziomie neuroprzekazników, które mogą przyczyniać się do obserwowanych deficytów poznawczych [1]. Warto przy tym podkreślić, że nie istnieje ustalony wzorzec stopnia nasilenia oraz zakresu dysfunkcji poznawczych, który odpowiadałby fizjologicznemu starzeniu się. Powszechnie przyjmuje się, że stanem pośrednim między zmianami funkcji poznawczych w przebiegu normalnego starzenia się a otępieniem jest obecność łagodnych zaburzeń poznawczych (MCI – *Mild Cognitive Impairment*). Kryteria MCI po raz pierwszy zostały opisane przez Petersena et al. jako izolowane zaburzenia pamięci (amnestyczny MCI), które mogą poprzedzać otępienie. Kryteria te obejmowały subiektywne skargi pacjenta na osłabienie funkcji poznawczych, obecność dysfunkcji poznawczych potwierdzoną w obiektywnym badaniu psychometrycznym, brak zmian w poziomie codziennego funkcjonowania oraz brak otępienia [2]. Później klasyczna koncepcja została rozbudowana i wyróżniono następujące podtypy MCI:

- a. amnestyczny MCI: związany z zaburzeniem pojedynczej funkcji poznawczej, pamięci (aMCI – *amnesic*),
- b. wybiórczy MCI: z izolowanym zaburzeniem poznawczym, innym niż pamięć (snmMCI – *single non memory MCI*),
- c. uogólniony MCI: z zaburzeniem wielu funkcji poznawczych, w tym pamięci (mdMCI+ – *multiple domain amnesic MCI*) oraz
- d. uogólniony MCI: z zaburzeniem wielu funkcji poznawczych, innych niż pamięć (mdMCI – *multiple domains non amnesic MCI*) [3]. Częstość występowania MCI szacowana jest na 5–37% w różnych regionach geograficznych i etnicznych [4].

W populacji polskiej częstość występowania MCI szacuje się na 9,3% [5]. Osłabienie funkcji poznawczych powoduje z czasem spadek jakości funkcjonowania człowieka, a w konsekwencji może prowadzić do otępienia, powodując ostatecznie deteriorację funkcjonowania poznawczego oraz stopniową utratę samodzielności. Spadek sprawności funkcjonalnej ogranicza zdolność do wykonywania czynności niezbędnych w codziennym życiu, prowadzi do utraty niezależności, a także do niepełnosprawności i śmierci [6]. Wskazuje się, że progresja do otępienia u chorych z MCI wynosi 21,9%, natomiast roczny współczynnik konwersji wynosi około 7% [7]. W rozważaniach na temat czynników ryzyka rozwoju MCI podkreśla się cukrzycę [8] oraz depresję [9]. Obecności wariantu  $\epsilon 4$  genu APOE, nieprawidłowe wartości biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym, zmniejszona objętość hipokampa i kory śródwęczowej, depresja, cukrzyca, nadciśnienie, podeszły wiek, płeć żeńska, gorszy wynik w badaniu neuropsychologicznym zwiększa ryzyko progresji z MCI do otępienia w przebiegu choroby Alzheimer'a (AD – *Alzheimer's disease*) [10]. MCI

stanowi heterogeniczne zaburzenie zarówno pod względem klinicznym, jak i etiologicznym [3,11]. Wśród czynników etiologicznych MCI wymienia się choroby neurodegeneracyjne, niedokrwienie mózgu, zaburzenia psychiczne i inne [3, 11]. W badaniu Solé-Padullésa et al. [12] dotyczącym związku rezerw poznawczych z anatomicznym i czynnościowym stanem mózgowia wykazano, że istnieje odwrotna zależność między zdrowym i patologicznym starzeniem się mózgu a rezerwami poznawczymi. W grupie osób zdrowych, większe rezerwy związane były z większą objętością mózgowia i mniejszą aktywnością tkanki nerwowej podczas wykonywania zadań poznawczych. Autorzy sugerowali, że powodem tego było efektywniejsze działanie sieci nerwowej w tej grupie. Natomiast w grupie osób z rozpoznaniem MCI lub AD, wyższy poziom rezerw poznawczych wiązał się z mniejszą objętością mózgowia i większą aktywnością tkanki nerwowej podczas wykonywania zadań poznawczych, co wskazywało na bardziej zaawansowaną neuropatologię. Z kolei badania biochemiczne biomarkerów tau (t-tau) i amyloidu- $\beta 42$  w płynie mózgowo-rdzeniowym osób z MCI przeprowadzone przez Rolstad et al. [13] wykazały, że u osób z wyższym poziomem edukacji, czyli rezerw poznawczych, koncentracja t-tau była mniejsza niż u osób z wykształceniem niższym. Wynik ten sugeruje, że wyższy poziom edukacji może stanowić czynnik ochronny przed tauopatią. Hipoteza rezerw poznawczych uzyskała także potwierdzenie w epidemiologicznym badaniu Afgin et al. [14]. W grupie mężczyzn, wyższy poziom edukacji wiązał się z rzadszym rozpoznaniem MCI. W badaniu Fritsch et al. [15] wykazano odwrotną zależność między liczbą lat edukacji a stopniem obniżenia funkcjonowania poznawczego mierzonego skalą Mini-Mental State Examination, MMSE [16]. W grupie osób z MCI i dłuższym okresem edukacji, także Vadikolias et al. [17] wykazali wolniejszy przebieg pogarszania się funkcji poznawczych obejmujących werbalne i niewerbalne zadania podczas roku obserwacji. Z kolei Wilson et al. [18] przedstawili wyniki mówiące, że wyższy poziom przedchorobowych umiejętności werbalnych w postaci funkcji leksji (czytania) był związany z szybszą deterioracją poznawczą w chorobie Alzheimer'a. Natomiast Zahodne i wsp [19] w trwającym 11 lat badaniu longitudinalnym wykazali, że wyższy poziom edukacji był związany z lepszymi wynikami w zadaniach poznawczych, równocześnie nie był on związany z procesem pogarszania się funkcjonowania mentalnego z biegiem czasu. W dyskusji otrzymanych wyników autorzy tego doniesienia powołują się na hipotezę pasywnego związku rezerw poznawczych z procesem starzenia się.

W rozważaniach na temat czynników klinicznych związanych z osłabieniem funkcjonowania poznawczego warto zaznaczyć także obecność zaburzeń nastroju. Uważa się, że depresja wieku podeszłego (LDD – *late-life depression*) jest najpowszechniej występującym problemem natury psychicznej dotyczącym ludzi w okresie późnej dorosłości [20]. W literaturze przedmiotu nie ma jednak spójności co do tego, jak duży odsetek starszych osób zmaga się z objawami depresji: niektórzy autorzy szacują tę wartość na około 7% [21], inni podają, że aż 65% osób po 65. roku życia doświad-

**Tabela 1.** Charakterystyka zmiennych demograficznych i klinicznych w grupie MCI oraz w grupie kontrolnej.

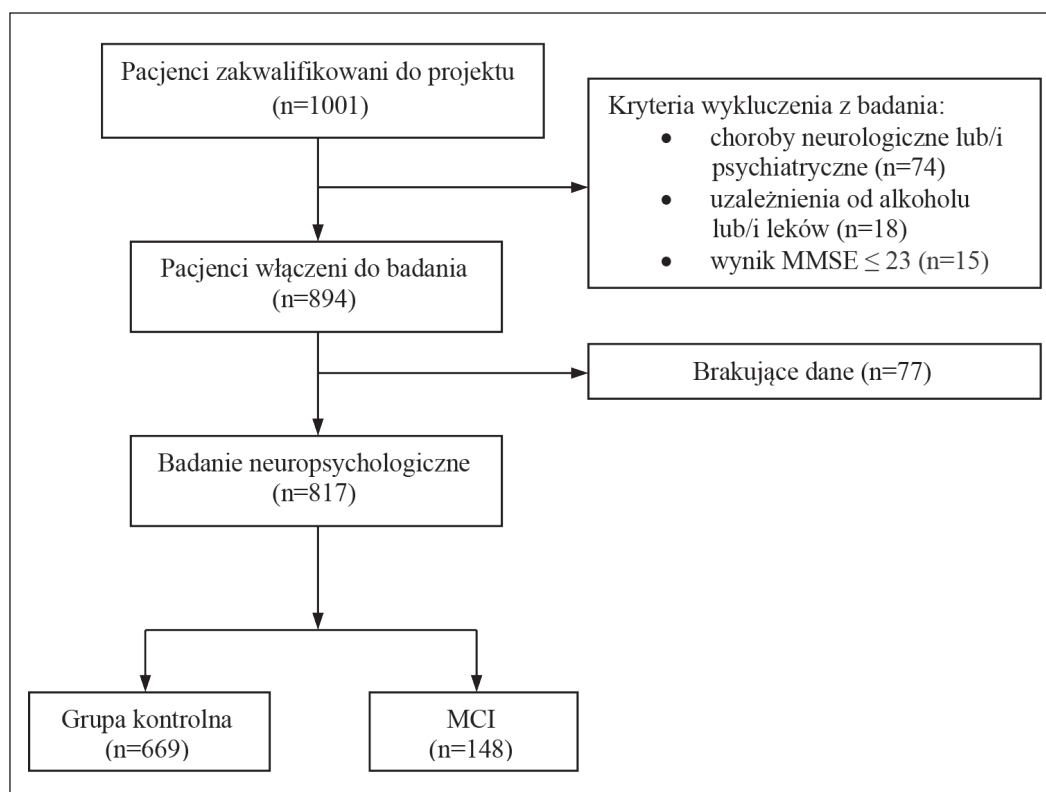
Zmienne	Grupa		p
	MCI (n=148)	Kontrolna (n=669)	
<b>Demograficzne</b>			
Wiek (lata) <sup>2</sup>	71,93 ± 6,51	68,91 ± 4,91	< 0,001
Kobiety <sup>1</sup>	99 (67)	482 (72)	0,141
Poziom wykształcenia (lata) <sup>2</sup>	12,12 ± 3,41	15,04 ± 3,13	< 0,001
<b>Kliniczne</b>			
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>2</sup>	28,34 ± 3,99	28,38 ± 5,38	0,937
Leki <sup>2</sup>	4,76 ± 2,95	4,51 ± 3,05	0,411
GDS <sup>2</sup>	2,91 ± 3,03	2,06 ± 2,41	< 0,001
Nadciśnienie <sup>1</sup>	97 (66)	416 (63)	0,474
Choroba niedokrwienna serca <sup>1</sup>	19 (12)	81 (13)	0,709
Niewydolność serca <sup>1</sup>	10 (7)	26 (4)	0,102
Cukrzyca <sup>1</sup>	23 (16)	92 (14)	0,305
Choroby tarczycy <sup>1</sup>	43 (29)	219 (33)	0,453
Choroby płuc <sup>1</sup>	15 (10)	61 (9)	0,876
Choroby wątroby <sup>1</sup>	18 (12)	51 (8)	0,092
Choroby nerek <sup>1</sup>	23 (16)	83 (13)	0,428
<b>Testy neuropsychologiczne</b>			
MMSE <sup>2</sup>	26,99 ± 1,41	28,84 ± 1,05	< 0,001
ACE-III <sup>2</sup>	82,44 ± 6,49	94,58 ± 3,21	< 0,001
AVLT – 30 min odroczenie <sup>2</sup>	6,25 ± 2,84	10,24 ± 2,53	< 0,001
Fluencja kategoryalna <sup>2</sup>	14,43 ± 4,38	19,83 ± 4,15	< 0,001
Fluencja literowa <sup>2</sup>	10,67 ± 4,22	14,76 ± 4,31	< 0,001
Test Rysowania Zegara <sup>2</sup>	4,12 ± 1,06	4,78 ± 0,53	< 0,001
Test Łączenia Punktów cz. A (s) <sup>2</sup>	63,23 ± 26,25	44,86 ± 15,49	< 0,001
Test Łączenia Punktów cz. B (s) <sup>2</sup>	162,52 ± 69,35	93,19 ± 33,95	< 0,001
Powtarzanie cyfr wprost <sup>2</sup>	4,95 ± 0,93	5,46 ± 0,96	< 0,001
Powtarzanie cyfr wstak <sup>2</sup>	3,17 ± 0,88	3,91 ± 0,87	< 0,001

n - liczebność;

<sup>1</sup>[%] - procent z ogółu;<sup>2</sup>M ± - średnia i odchylenie standardowe;MCI – *mild cognitive impairment*;MMSE – *Mini-Mental State Examination*;ACE-III – *Addenbrooke's Cognitive Examination-III*;AVLT – *The Rey Auditory Verbal Learning Test*.

cza objawów obniżonego nastroju i innych symptomów zespołu depresyjnego [22]. Co istotne, objawy te nie pozostają bez wpływu na pozostałe obszary ich zdrowia, związane zarówno z dobrostanem fizycznym, jak i psychicznym [23], a co więcej – stanowią częstą przyczynę śmierci. Uważa się, że większość osób w wieku podeszłym, które popełniły samobójstwo cierpiało z powodu objawów depresji [24, 25]. Stąd niezwykle ważnym wydaje się być podejmowanie badań nad uwarunkowaniami oraz konsekwencjami depresji pojawiającej się w tym właśnie okresie życia. Istotnym problemem, na który napotykać uczeni zainteresowani tą

problematyką oraz klinicyści pracujący z pacjentami geriatrycznymi, jest trudność z różnicowaniem objawów depresji od objawów zespołu otępiennego. Wynika to m.in. z tego, że w obrazie klinicznym LDD często pojawiają się takie symptomy, jak np. spowolnienie psychoruchowe czy tendencja do unikania odpowiadania na pytania zawarte w testach mierzących sprawność poszczególnych funkcji poznawczych, co przekłada się na niską wartość uzyskiwanych w nich wyników [26]. Wchodzą one w skład tzw. syndromu *pseudodemencji*, który może w swym obrazie bardzo przypominać otępienie [27]. Współwystępowanie i wzajemna zależność



Ryc. 1. Schemat rekrutacji pacjentów do badania.

symptomów depresji i zaburzeń funkcji poznawczych jest zresztą bardzo interesującym tematem dla licznych badaczy. Gao wraz z zespołem dokonali przeglądu badań mających na celu sprawdzenie, czy obecność objawów depresyjnych zwiększa ryzyko wystąpienia MCI bądź otępienia. Według wyników ich analizy, pacjenci depresyjni – w porównaniu do zdrowych badanych – w znaczącej części przypadków znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka rozwoju demencji bądź innych, znaczących klinicznie zaburzeń funkcji poznawczych [9]. Z kolei z metaanalizy dokonanej przez Raimundo Mourao et al. wynika, że doświadczanie objawów depresji przez osoby z rozpoznaniem MCI zwiększa ryzyko, że w przyszłości rozwinie się u nich zespół otępienny. Autorzy sugerują, że symptomy depresyjne rozumieć można zatem nie tylko jako odpowiedź emocjonalną danej osoby na uświadomienie sobie przez nią stopniowej utraty sprawności poznawczej, ale jako marker dysfunkcji poznawczych [28]. Na podstawie wyników kolejnej metaanalizy wykazano, że deficyty w obszarze funkcji poznawczych, a szczególnie funkcji wykonawczych, pamięci i uwagi, są często obecne w trakcie trwania epizodu depresyjnego, a część z nich (dotyczy to funkcji wykonawczych i uwagi) pozostaje, pomimo ustąpienia innych objawów zespołu depresyjnego. W oparciu o taką obserwację autorzy wysnuli wniosek, że obniżenie sprawności funkcji poznawczych powinno się uznawać za rdzenną cechę zaburzenia depresyjnego, nie mniej istotną niż np. obniżenie nastroju [29].

Niewątpliwie identyfikacja MCI stanowi wyzwanie kliniczne, a właściwa ocena stanu funkcjonowania poznawczego ma kluczowe znaczenie dla dalszego procesu

diagnostyczno-terapeutycznego. Wobec dużych rozbieżności wyników badań dotyczących predyktorów MCI autorzy niniejszej pracy postawili za cel analizę zależności między czynnikami demograficznymi i klinicznymi a występowaniem łagodnych zaburzeń poznawczych w populacji osób po 60. roku życia w różnych grupach wiekowych, którzy uczestniczyli w krakowskim projekcie geriatrycznym.

## MATERIAŁ I METODY

Badani rekrutowani do badania byli uczestnikami projektu pt.: „Realizacja Projektu Diagnostyki, Profilaktyki Geriatrycznej z wykorzystaniem elementów Teleopieki sposobem lepszego dostosowania systemu opieki zdrowotnej do potrzeb szybko rosnącej populacji osób powyżej 60 roku życia” dofinansowanego przez Norweski Mechanizm Finansowy na lata 2009–2014 i Mechanizm Finansowy Europejskiego Obszaru Gospodarczego na lata 2009–2014 realizowanego przez Nową Rehabilitację Sp. z o.o. w Centrum Medyczno-Rehabilitacyjnym w Krakowie. Wszyscy uczestnicy wyrazili zgodę na udział w badaniu. Łącznie do badania włączono 1001 osób. Kryterium włączającym do badania był wiek powyżej 60 lat. Kryteriami wyłączenia z niniejszej analizy były: obecność chorób neurologicznych i/lub psychiatrycznych, uzależnienie od alkoholu i/lub leków, upośledzenie ogólnej sprawności poznawczej (osoby, które uzyskały 23 punkty lub mniej w Krótkiej Skali Oceny Stanu Psychicznego – (MMSE – *Mini-Mental State Examination*)). Po uwzględnieniu braków danych grupę badaną stanowiło

**Tabela 2.** Analiza regresji logistycznej zmiennych związanych z MCI.

Zmienne	Wald $\chi^2$ test	MCI	
		OR (95% CI)	p
<i>Model 1: Cała grupa wiekowa (n=817)</i>			
Wiek (lata)	24,21	1,09 (1,05–1,13)	< 0,001
Poziom wykształcenia (lata)	67,97	0,75 (0,69–0,81)	< 0,001
Chi-kwadrat ( $\chi^2$ )		123,03	
p		< 0,001	
<i>Model 2: Młodsza grupa wiekowa (n=675)</i>			
Wiek (lata)	5,22	1,09 (1,02–1,17)	< 0,05
Poziom wykształcenia (lata)	50,62	0,73 (0,67–0,79)	< 0,001
Geriatryczna Skala Oceny Depresji <sup>2</sup>	3,93	1,09 (1,01–1,18)	< 0,05
Chi-kwadrat ( $\chi^2$ )		81,35	
p		< 0,001	
<i>Model 3: Starsza grupa wiekowa (n=142)</i>			
Wiek (lata)	7,01	1,18 (1,05–1,34)	< 0,01
Poziom wykształcenia (lata)	12,72	0,79 (0,71–0,91)	< 0,001
Chi-kwadrat ( $\chi^2$ )		24,13	
p		< 0,001	

MCI – *mild cognitive impairment*.

817 osób (Ryc. 1). Dane kliniczne i demograficzne zebrano podczas wywiadu oraz na podstawie dokumentacji medycznej przedstawionej przez badanego.

Rozpoznanie kliniczne zostało ustalone na konsylium przez interdyscyplinarny zespół składający się ze specjalistów z zakresu geriatry, neurologii, chorób wewnętrznych, kardiologii, neuropsychologii, psychologii oraz fizjoterapii. Ocenę poziomu niezależności w zakresie podstawowych czynności codziennego życia (ADL – *Activities of Daily Living*,) [30] oraz złożonych czynności codziennego życia (IADL – *Instrumental Activities of Daily Living*) [31] wykorzystywano jako miarę stanu funkcjonalnego każdego badanego. Wskaźnik masy ciała (*body mass index, BMI*) obliczono według wzoru:  $BMI = \text{masa ciała [kg]} / (\text{wzrost [m]})^2$ .

W celu oceny poziomu nasilenia objawów depresyjnych zastosowano skróconą 15-punktową Geriatryczną Skalę Oceny Depresji (GDS-SF – *Geriatric Depression Scale- Short Form*). Skala jest stosowana jako przesiewowe narzędzie umożliwiające dokonanie oceny nasilenia symptomów depresji u osób w podeszłym wieku [32]. Punktacja przedstawia się następująco: wynik od 0 do 5 punktów oznacza brak objawów depresji, z kolei wynik od 6 do 15 punktów wskazuje na obecność objawów depresyjnych.

MCI zdiagnozowano zgodnie z kryteriami wyszczególnionymi przez Winblad et al. [11], które są następujące: i) nie stwierdza się otępienia, (ii) stwierdza się osłabienie funkcji poznawczych oceniane obiektywnie (za pomocą odpowiednich narzędzi) lub subiektywnie (zgłaszane przez pacjenta lub osoby z jego otoczenia) połączone z obiektywnymi deficytami funkcjonowania poznawczego,

(iii) zachowana jest zdolność do wykonywania czynności życia codziennego, a wykonywanie złożonych czynności instrumentalnych jest albo nienaruszone albo minimalnie osłabione. Obiektywne deficyty funkcjonowania poznawczego zdefiniowano jako wynik 1,5 SD lub więcej poniżej średniej w całej grupie badanej. Z grupy 817 badanych 148 osób spełniało kryteria MCI.

Wszystkie osoby badane zostały poddane przesiewowej ocenie funkcjonowania poznawczego za pomocą MMSE [16], oraz *Addenbrooke's Cognitive Examination-III (ACE-III)* [33]. Do oceny pamięci epizodycznej wykorzystano Test Piętnastu Słów Reya (*AVLT – Auditory Verbal Learning Test*) [34]. Do oceny sprawności językowej wykorzystano Test Fluencji Słownej (*VFT – Verbal Fluency Tests*) [35]. Do oceny funkcji wzrokowo-przestrzennych wykorzystano Test Rysowania Zegara (*CDT – Clock Drawing Test*,) [36]. Test Powtarzania Cyfr Wprost i Wspak (*DST – Digit Span Test*,) użyto do oceny uwagi i pamięci operacyjnej [35]. Test Łączenia Punktów (*TMT – Trail Making Test*) zastosowano do oceny funkcji wykonawczych [37].

## ANALIZA STATYSTYCZNA

W analizie wykorzystano elementy statystyki opisowej. Wyniki zostały przedstawione jako wartości średnie dla grup z odchyleniem standardowym SD lub jako wartości procentowe. W celu oceny normalności rozkładu analizowanych zmiennych zastosowano test Shapiro-Wilka. W porównaniach międzygrupowych zastosowano test t-Studenta, a w przypadku niespełnienia założenia normalności test U Manna-Withney'a. Dla porównania dwóch zmiennych kategoryalnych wybrano test chi-kwadrat. W drugim etapie

przeprowadzono analizę regresji logistycznej wieloczynnikowej, obejmującej zarówno parametry demograficzne, jak i kliniczne w celu określenia związku analizowanych czynników z dysfunkcjami poznawczymi. Zmienną zależną był status poznawczy, a jako zmienne niezależne wprowadzono czynniki, które były istotne w modelach regresji jednoczynnikowej. Jako istotne przyjęto wyniki dla których  $p < 0,05$ . Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą Statistica 13 PL.

## WYNIKI

W pierwszym etapie analizy porównano pod względem czynników demograficznych i klinicznych grupę MCI i grupę o prawidłowym funkcjonowaniu poznawczym. Grupa MCI różniła się od grupy kontrolnej pod względem wieku ( $p < 0,001$ ), poziomu wykształcenia ( $p < 0,001$ ) i poziomu nasilenia objawów depresyjnych ( $p < 0,001$ ). Osoby z MCI były starsze, mniej wykształcone i miały wyższy poziom objawów depresyjnych. Co interesujące, nie zaobserwowano różnic międzygrupowych w zakresie występowania chorób przewlekłych (Tab. 1). W drugiej części przeprowadzono analizę regresji logistycznej w trzech grupach wiekowych (cała grupa MCI,  $MCI \leq 74$ . roku życia,  $MCI \geq 75$ . roku życia). Przeprowadzona analiza wykazała, że niezależnie związane z MCI są wiek (OR=1,09; 95% CI: 1,05–1,13) oraz poziom wykształcenia (OR=0,75; 95% CI: 0,69–0,81) w całej grupie wiekowej. Każdy rok życia powyżej 60. roku życia zwiększa szansę MCI o 9%, natomiast każdy ukończony rok edukacji zmniejsza szansę MCI o 25%. Model wielokrotny był istotnie różny w porównaniu do modelu tylko z wyrazem wolnym ( $\chi^2=123,03$ ;  $p < 0,001$ ). W grupie młodszej MCI wykazano, że wiek (OR=1,09; 95% CI: 1,02–1,17), poziom wykształcenia (OR=0,73; 95% CI: 0,67–0,79) oraz poziom nasilenia objawów depresyjnych (OR=1,09; 95% CI: 1,01–1,18) są niezależnie związane z MCI. W młodszej grupie MCI każdy rok życia powyżej 60. roku życia zwiększa szansę MCI o 9%, każdy ukończony rok edukacji zmniejsza szansę MCI o 27%, z kolei każdy punkt na skali GDS zwiększa szansę MCI o 9%. Model wielokrotny był istotnie różny w porównaniu do modelu tylko z wyrazem wolnym ( $\chi^2=81,35$ ;  $p < 0,001$ ). W najstarszej grupie MCI, zarówno wiek (OR=1,18; 95% CI: 1,05–1,34), jak i poziom wykształcenia (OR=0,79; 95% CI: 0,71–0,91) okazały się niezależnie związane z MCI. Każdy rok życia zwiększa szansę MCI o 18%, a każdy rok edukacji zmniejsza szansę MCI o 21%. Model wielokrotny był istotnie różny w porównaniu do modelu tylko z wyrazem wolnym ( $\chi^2=24,13,03$ ;  $p < 0,001$ ). Wyniki przeprowadzonych analiz przedstawiono w tabeli 2.

## DYSKUSJA

W świetle przeprowadzonych badań oraz wniosków sformułowanych przez innych autorów, można stwierdzić, że starszy wiek i niższy poziom wykształcenia są niezależnie związane z MCI [39, 40]. Dotychczasowe badania dotyczące metod obrazowania [12], badań biochemicznych [13]

oraz analiz epidemiologicznych [14] dowodzą, że hipoteza rezerw poznawczych, rozumianych jako poziom wykształcenia, może mieć znaczenie w rozumieniu funkcjonowania poznawczego osób z MCI. Potencjalny związek tych rezerw w przebiegu choroby u osób z MCI jest tematem ważnym i wartym analizy. W doniesieniach dotyczących postępu zaburzeń poznawczych u osób z chorobą Alzheimera i wyższym poziomem edukacji można znaleźć sprzeczne wyniki – od wolniejszego przebiegu deterioracji [15], braku pogorszenia [40], po szybsze pogorszenie [18, 19, 41]. W grupie osób z MCI i dłuższym okresem edukacji, Vadikolias i in. [17] wykazali wolniejszy przebieg pogarszania się funkcji poznawczych obejmujących werbalne i niewerbalne zadania podczas roku obserwacji. Analogicznie, pozytywny wpływ liczby lat edukacji znalazł potwierdzenie w badaniu Fritsch et al. [15]. Badania te wykazują korzystny wpływ rezerw poznawczych na sprawność poznawczą i pozostaje w zgodzie z wynikami otrzymanymi w niniejszym badaniu, że każdy ukończony rok edukacji zmniejszał ryzyko MCI. Wyniki te potwierdzają hipotezę rezerw poznawczych, które mogą mieć wpływ nie tylko na początek wystąpienia objawów, ale i na tempo pogarszania się funkcjonowania poznawczego.

Co interesujące, wyniki przeprowadzonego badania pokazały, że objawy depresyjne zwiększały szansę wystąpienia MCI jedynie w młodszej grupie osób. Związek między poziomem nasilenia objawów depresyjnych a zaburzeniami poznawczymi ma złożony charakter. W literaturze nie ma zgodności w kwestii ustalenia związku między depresją – MCI – a otępieniem [42]. Niektórzy badacze są zdania, że depresja stanowi istotny czynnik ryzyka MCI oraz otępienia [9]. Inne badania sugerują, że obecność depresji może także zwiększać ryzyko progresji u chorych z MCI do otępienia [28]. Co więcej, udowodniono, że w zaburzeniach depresyjnych obserwuje się osłabienie funkcji poznawczych, szczególnie funkcji wykonawczych [29, 43]. Nasuwa się pytanie, czy objawy depresyjne mogą stanowić wczesną manifestację, a nie czynnik ryzyka otępienia? Jak trafnie podkreślili Panza i współpracownicy [44] występowanie depresji wieku podeszłego, MCI i otępienia może stanowić kliniczne kontinuum. Kontynuując powyższe rozważania, można przyjąć za innymi autorami, że depresja jest zarówno czynnikiem ryzyka, objawem prodromalnym, jak również chorobą współwystępującą z otępieniem [45]. W niniejszym badaniu w grupie osób młodszych poziom nasilenia objawów depresyjnych był niezależnie związany z MCI. Być może objawy depresyjne w tej grupie były efektem zauważania przez pacjentów obniżania się ich sprawności poznawczej, więc elementem reaktywnym względem trudności poznawczych.

Warto podkreślić, że pojawienie się depresji po raz pierwszy w wieku podeszłym może stanowić prodromalny objaw AD, natomiast nawracająca depresja może stanowić zwiększone ryzyko otępienia [46]. Drugą z przywołanych zależności tłumaczy się między innymi koncepcją neuroprogresji depresji, która mówi o tym, że wraz z czasem trwania i rozwojem choroby dochodzi do postępujących nieprawidłowości neurobiologicznych. Zmiany te zostają zapisane na poziomie

epigenetycznym, mogą być trwałe i stanowić swoisty ślad pamięciowy, który wymaga podatność jednostki na doświadczenie kolejnych epizodów depresji [47]. Co więcej, epizody te są w coraz większym stopniu niezależne od pojawiających się stresorów, wiążą się za to z narastającymi zaburzeniami funkcjonowania poznawczego oraz ze zmianami strukturalnymi mózgu [48, 49]. Najczęściej obserwuje się zmniejszenie objętości hipokampa [50, 51], poza tym badacze zwracają uwagę na zmiany w obrębie ciała migdałowatego, kory oczodołowo-czołowej, przedniego zakrętu obręczy, zwojów podstawy i przysadki mózgowej [51]. W piśmiennictwie znaleźć można także doniesienia mówiące wprost o tym, że liczba przebytych epizodów depresji wiąże się z ryzykiem rozwoju otępienia. Przykładowo Kessing i Andersen [52] przedstawili dane, z których wynika, że przebycie 4 epizodów depresji wiąże się z dwukrotnie większym ryzykiem rozwoju otępienia w ciągu życia, a każdy kolejny nawrót choroby jeszcze to ryzyko zwiększa. Ciekawym zagadnieniem, które warto by uwzględnić w dalszych badaniach wydaje się być zatem porównanie sprawności funkcji poznawczych u pacjentów z wieloletnim rozpoznaniem choroby afektywnej i tych, których w momencie badania można by uznać za depresyjnych, ale nie posiadających doświadczenia depresji w swojej dotychczasowej biografii.

Niniejsze badanie zawiera pewne ograniczenia, dlatego należy je ostrożnie interpretować. Przekrojowy charakter badania powstrzymuje od wyciągania wniosków na temat potencjalnych czynników ryzyka MCI.

## WNIOSKI

Wyniki naszych badań pokazały, że zaburzenia depresyjne, jak i niższe wykształcenie wiążą się z obniżoną sprawnością funkcji poznawczych. Charakter związku między depresją a zaburzeniami poznawczymi w wieku podeszłym jest niewątpliwie złożonym zagadnieniem i wymaga dalszych badań prospektywnych. Stale rosnąca liczba osób w wieku senioralnym skłania do poszukiwania czynników ryzyka łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Harada CN, Love MC, Triebel KL. Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med.* 2013;29(4):737-752.
2. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999; 56(3):303-308.
3. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* 2004; 256(3):183-194.
4. Sachdev PS, Lipnicki DM, Kochan NA et al. The prevalence of mild cognitive impairment in diverse geographical and ethnocultural regions: the COSMIC collaboration. *PLoS one.* 2015;10(11):e0142388.
5. Bidzan L, Turczyński J, Szabert K. Rozpowszechnienie łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych w populacji regionu gdańskiego. *Psychogeriatr Pol.* 2009;6(3):117-22.
6. Rosano C, Newman AB, Katz R, Hirsch CH, Kuller LH. Association between lower digit symbol substitution test score and slower gait and greater risk of mortality and of developing incident disability in well-functioning older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56(9): 1618-1625.

7. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia – meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2009;119(4):252-26.
8. Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med.* 2012;42(5): 484-491.
9. Gao Y, Huang C, Zhao K et al. Retracted: Depression as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013;28(5):441-449.
10. Li JQ, Tan L, Wang HF et al. Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(5):476-484.
11. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M. Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med.* 2004;256:240-246.
12. Solé-Padullés C, Bartrés-Faz D, Junqué C et al. Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2009;30:1114-1124.
13. Rolstad S, Nordlund A, Eckerström C et al. High education may offer protection against tauopathy in patients with mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis.* 2010;21:221-228.
14. Afgin AE, Massarwa M, Schechtman E et al. High prevalence of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease in arabic villages in northern Israel: impact of gender and education. *J Alzheimers Dis.* 2012;29:431-439.
15. Fritsch T, McClendon MJ, Smyth KA et al. Effects of educational attainment on the clinical expression of Alzheimer's disease: results from a research registry. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2001;16:369-376.
16. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-198.
17. Vadikolias K, Tsiakiri-Vatamidis A, Tripsianis G et al. Mild cognitive impairment: effect of education on the verbal and nonverbal tasks performance decline. *Brain Behav.* 2012;2(5):620-627.
18. Wilson RS, Bennett DA, Gilley DW et al. Premorbid reading activity and patterns of cognitive decline in Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2000;57:1718-1723.
19. Zahodne LB, Glymour MM, Sparks C et al. Education does not slow cognitive decline with aging: 12-year evidence from the Victoria Longitudinal Study. *J Int Neuropsychol Soc.* 2011;17:1039-1046.
20. Disu TR, Anne NJ, Griffiths MD, Mamun MA. Risk factors of geriatric depression among elderly Bangladeshi people: A pilot interview study. *Asian J Psychiatr.* 2019;1(44):163-169.
21. World Health Organization. *Mental Health of Older Adults.* 2018.
22. Wang KC, Yip PK, Lu YY, Yeh ZT. Depression in older adults among community: the role of executive function. *Int J Gerontol.* 2017;11(4):230-234.
23. St. John PD, Tyas SL, Montgomery PR. Depressive symptoms and frailty. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013;28(6):607-614.
24. Manthorpe J, Iliffe S. Suicide in later life: public health and practitioner perspectives. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2010;25(12):1230-1238.
25. Oon-Arom A, Wongpakaran T, Satthapit S, Saisavoey N, Kuntawong P, Wongpakaran N. Suicidality in the elderly: role of adult attachment. *Asian J Psychiatr.* 2019;1(44):8-12.
26. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1982;17(1):37-49.

27. Wells CE. Pseudodementia. *Am J Psychiat*. 1979.
28. Mourao RJ, Mansur G, Malloy-Diniz LF, Castro Costa E, Diniz BS. Depressive symptoms increase the risk of progression to dementia in subjects with mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;31(8): 905-11.
29. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2014;44(10):2029-2040.
30. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *The gerontologist*. 1970; 10(1Part1):20-30.
31. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The gerontologist*. 1969; Oct 1;9(3Part1):179-86.
32. Mitchell AJ, Bird V, Rizzo M, Meader N. Diagnostic validity and added value of the Geriatric Depression Scale for depression in primary care: a meta-analysis of GDS30 and GDS15. *J Affect Disord*. 2010;125(1-3):10-7.
33. Hodges JR, Larner AJ. Addenbrooke's cognitive examinations: Ace, ace-r, ace-iii, aceapp, and m-ace. In *Cognitive Screening Instruments*. Springer, Cham. 2017;109-137.
34. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press. USA. 2004
35. Lezak M, Howieson D, Bigler E, Tranel D. *Neuropsychological Assessment*. NY: Oxford University Press. New York. USA. 2012.
36. Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15(6):548-561.
37. Reitan RM. Trail making test results for normal and brain-damaged children. *Percept Mot Skills*. 1971;33(2):575-581.
38. Hu C, Yu D, Sun X, Zhang M, Wang L, Qin H. The prevalence and progression of mild cognitive impairment among clinic and community populations: a systematic review and meta-analysis. *Int Psychogeriatr*. 2017;29(10):1595-1608.
39. Mortamais M, Portet F, Brickman AM et al. Education modulates the impact of white matter lesions on the risk of mild cognitive impairment and dementia. *Am J Geriatr Psychiat*. 2014;22(11):1336-1345.
40. Wilson RS, Li Y, Aggarwal NT, Barnes LL et al. Education and the course of cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology*. 2004;63:1198-1202.
41. Wilson RS, Hebert LE, Scherr PA, Barnes LL, De Leon CM, Evans DA. Educational attainment and cognitive decline in old age. *Neurology*. 2009;72:460-465.
42. Richard E, Reitz C, Honig LH et al. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia. *JAMA Neurology*. 2013;70(3):383-389.
43. Rajtar-Zembaty A, Sałkowski A, Rajtar-Zembaty J, Starowicz-Filip A. Dysfunkcje wykonawcze w depresji wieku podeszłego. *Psychiatr Pol*. 2017; 51(4):705-718.
44. Panza F, Frisardi V, Capurso C et al. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? *The Am J Geriatr Psychiatry*. 2010;18(2):98-116.
45. Enache D, Winblad B, Aarsland D. Depression in dementia: epidemiology, mechanisms, and treatment. *Curr Opin Psychiatry*. 2011;24(6):461-72.
46. Barnes DE, Yaffe K, Byers AL et al. Midlife vs. Late-Life Depressive Symptoms and Risk of dementia: differential Effects for Alzheimer Disease and Vascular Dementia. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(5):493-8.
47. Tsankova N, Renthal W, Kumar A, Nestler EJ. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat. Rev. Neurosci*. 2007;8:355-367.
48. Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry*. 1992;149:999-1010.
49. Ferenczajn E, Remlinger-Molenda A, Rybakowski J. Staging of unipolar affective illness. *Psychiatr Pol*, 2014;48(6):1127-1141.
50. McKinnon MC, Yucel K, Nazarov A, MacQueen GM. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2009;34:41-54.
51. Soriano-Mas C, Hernández-Ribas R, Pujol J et al. Cross-sectional and longitudinal assessment of structural brain alterations in melancholic depression. *Biol Psychiatry* 2011;69:318-325.
52. Kessing LV, Andersen PK. Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1662-1666.

#### ORCID numbers:

Anna Rajtar-Zembaty - 0000-0002-1938-0555

Jakub Rajtar-Zembaty - 0000-0002-3853-568X

Katarzyna Olszewska - 0000-0001-6348-2527

#### Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

---

#### AUTOR KORESPONDUJĄCY

**Anna Rajtar-Zembaty**

Zakład Psychologii Lekarskiej

Katedra Psychiatrii

Mikołaja Kopernika 21A, 31-501 Kraków, Polska

e-mail: anna.maria.rajtar@gmail.com

**Nadesłano:** 13.06.2019

**Zaakceptowano:** 7.09.2019