

Frontalinės planavimo ir sprendimo funkcijos sergant Alzheimerio liga, remiantis kompiuterizuotų kognityvinių testų rezultatais

J. Kuzmickienė*
G. Kaubrys**
E. Susekaitė***
V. Trumpauskaitė***
V. Budrys**

*Vilniaus universiteto ligoninės
Santariškių klinikų
Neurologijos centras

**Vilniaus universiteto Medicinos
fakulteto Neurologijos ir
neurochirurgijos klinika,
Vilniaus universiteto ligoninės
Santariškių klinikų
Neurologijos centras

***Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas

Santrauka. Įvadas. Alzheimerio liga (AL) yra neurodegeneracinis susirgimas, kuris ankstyvoje stadijoje dažniausiai pasireiškia atminties sutrikimu, susijusiu su medialinės temporalinės skilties ir hipokampo pažeidimu. Įprastiniai „popieriaus-pieštuko“ kognityviniai testai, naudojami klinikinėje praktikoje, dažniausiai neparodo frontalinės disfunkcijos sergant lengva demencija, susijusia su Alzheimerio liga. Iš kitos pusės, pozitronų emisijos tomografijos (PET) tyrimai rodo reikšmingą beta-amiloido susikaupimą temporalinėse ir frontalinėse skiltyse jau ir ankstyvoje Alzheimerio ligos stadijoje. Frontaliniai sutrikimai gali netgi labiau trikdyti paciento kasdienę veiklą nei medialinis temporalinis amnestinis sindromas, laikomas pagrindine ankstyvos Alzheimerio ligos klinicine išraiška. Taigi, labai aktualu ieškoti jautresnių kognityvinių ištyrimo priemonių, galinčių anksti ir tiksliai įvertinti nedidelius frontaliųjų funkcijų sutrikimus. Vienas iš perspektyvių būdų šiam tikslui pasiekti yra kompiuterizuoti kognityviniai testai.

Darbo tikslas. Įvertinti ir palyginti sveikų ir sergančių Alzheimerio liga (AL) tiriamųjų frontales funkcijas ir jų ryšį su demencijos gilumu, demografiniais rodikliais bei depresijos išreikštumu.

Pacientai ir tyrimo metodai. Prospektinis tyrimas atliktas 2009–2010 metais VULSK Neurologijos centre. Iširti 66 asmenys, iš kurių 30 sirgo AL (lengvo ar vidutinio laipsnio demencija) ($76,93 \pm 5,01$ metų; 40% vyrų, 60% moterų), o 36 buvo kontroliniai tiriamieji ($74,81 \pm 5,51$ metų; 39% vyrų, 61% moterų). Kiekvienam tiriamajam atlikti CANTAB (*Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*) testai, vertinantys atmintį, išmokimą (PAL, PRM testai) ir frontales funkcijas (SOC testas). Demencijos gilumas vertintas protinės būklės mini tyrimo (*Mini-Mental State Examination*, MMSE) testu, depresijos išreikštumas – Yesavage geriatrinės depresijos skale. Statistinei duomenų analizei taikyti Stjudento t-testas, χ^2 -testas, Pearsono koreliacijos koeficientas.

Rezultatai. AL ir kontrolinėje grupėse MMSE testo rezultatai buvo atitinkamai $20,1 \pm 2,8$ ir $28,2 \pm 1,9$ balo ($p < 0,001$). AL grupėje statistiškai reikšmingai blogesni nei kontrolinėje grupėje buvo trumpalaikės regimosios atminties (atsiminimo ir atpažinimo) ir išmokimo rodikliai (PAL ir PRM testai) ($p < 0,05$). Iš SOC testo rodiklių, atspindinčių frontales planavimo ir sprendimo funkcijas, statistiškai patikimai tarp grupių skyrėsi: vidutinis atliktų ėjimų skaičius, sprendžiant užduotis, kurias galima išspręsti 3 ėjimais (AL: $3,71 \pm 0,59$; kontrolinė grupė: $3,43 \pm 0,52$; $p = 0,0464$), ir užduočių skaičius, išspręstas minimaliu (2) ėjimų skaičiumi (AL: $1,67 \pm 0,55$; kontrolinė grupė: $1,92 \pm 0,28$; $p = 0,0201$). AL grupėje nustatyta statistiškai reikšminga ($p = 0,002$) teigiama koreliacija ($r = 0,55197$) tarp MMSE įvertinimo balais ir SOC testo užduočių skaičiaus, atliktų minimaliu 4-ių ėjimų skaičiumi. Statistiškai reikšmingo frontales funkcijas atspindinčių rodiklių ryšio su amžiumi nenustatyta, o su depresijos išreikštumu nustatyta šiems rodikliams: užduočių skaičius, išspręstas minimaliu 4-ių ėjimų skaičiumi ($r = -0,3597$; $p = 0,003$), ir vidutinis atliktų ėjimų skaičius, sprendžiant užduotis, kurias galima išspręsti 4-iais ėjimais ($r = -0,2568$; $p = 0,0439$).

Išvados. AL sergančių tiriamųjų regimoji trumpalaikė atmintis ir išmokimas buvo reikšmingai blogesni nei kontrolinės grupės tiriamųjų. Frontaliųjų planavimo ir sprendimo funkcijų pablogėjimas AL sergantiems pacientams, lyginant su kontroline grupe, nustatytas tik vertinat kai kuriuos frontaliųjų funkcijų rodiklius. Nustatyta kai kurių frontales funkcijas atspindinčių rodiklių koreliacija su demencijos gilumu ir depresiškumu. Frontales funkcijas atspindinčių rodiklių statistiškai reikšmingo ryšio su amžiumi ir išsilavinimu nenustatyta. Reikalingi tolesni platesnės apimties ir detalesni tyrimai, norint išsiaiškinti ankstyvos frontales disfunkcijos ypatumus, sergant AL.

Raktažodžiai: Alzheimerio liga, atmintis, atsiminimas, atpažinimas, frontales kognityvines funkcijas, CANTAB.

Adresas:

Jurgita Kuzmickienė
VUL SK Neurologijos centras
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
Tel. (8 5) 236 52 20
El. paštas: jurgitakuzmickiene@gmail.com

Neurologijos seminarai 2010; 14(45): 167–177

IVADAS

Alzheimerio liga (AL) yra progresuojanti pirminė degeneracinė smegenų liga, kuri ankstyvose stadijose dažniausiai pasireiškia atminties sutrikimu [1] dėl pažeidimų smilkininėse skiltyse bei hipokampe, ir įprasti „popieriaus-pieštuko“ testai frontalinės disfunkcijos sergantiesiems lengva AL dažniausiai neaptinka. Pastaruoju metu atlikta keletas mokslinių tyrimų, rodančių, kad, sergant AL, net ankstyvose stadijose stebima keletas patologiinių procesų frontalinėse skiltyse. Pozitronų emisijos tomografijos (PET) tyrimai, naudojant beta-amiloido ligandą [(11)C] PIB (*Pittsburgh Compound B*), rodo, kad gausios netirpaus beta-amiloido sankaupos aptinkamos AL sergančiojo frontalinėse ir temporalinėse smegenų skiltyse jau ankstyvose AL stadijose [2]. Nustatyta, kad, ligai progresuojant, didesnis radionuklidu žymėto ligando [(11)C] PIB kaupimasis smegenyse susijęs su blogesne tiek bendra (vertinant MMSE), tiek frontališkai (vertinant Trail Making testo – B rezultatus) kognityvine būkle [3]. Kai kurie tyrimai detaliau nurodo, kad, sergant AL, ryškiausiai padidėjęs [(11)C] PIB surišimas, taigi, ir beta-amiloido kaupimasis randamas viduriniame frontalinėje vingyje, užpakalinėje juostinio vingio dalyje, medialinėje temporalinėje skiltyje [4]. Be to, minėtoje publikacijoje nurodoma, kad ryškus [(11)C] PIB kaupimasis stebimas frontalinėje skiltyje dar nesant ryškesnės šios skilties žievės atrofijos [4]. Tyrimas, atliktas naudojant vieno fotono emisijos kompiuterinę tomografiją (SPECT), rodo, kad greitesnis kognityvinis blogėjimas, sergant Alzheimerio liga, yra susijęs su regioninės smegenų kraujotakos deficitu ne tik parietotemporalinėse, bet ir frontalinėse skiltyse [5]. Funkcinio magnetinio rezonanso tomografijos (fMRT) tyrimai rodo, kad atminties sutrikimai, sergant AL, yra susiję su plačios apimties smegenų struktūrų tinklų disfunkcija net ankstyvose AL stadijose bei sergant amnestiniu lengvu kognityviniu sutrikimu, pakitimai fMRT stebimi ne tik medialinėje temporalinėje, bet ir frontalinėje bei parietalinėje žievėje [6]. Tyrime, kuriame tikslingai siekta iširti frontales sergančiųjų AL funkcijas, naudojant fMRT, nustatyta, kad, atliekant Stroop'o testą, sergantiesiems AL registruojamas sumažėjęs atsakas prefrontalinėse smegenų srityse, lyginant su kontroliniais asmenimis [7]. Kitame fMRT tyrime nustatyta, kad, sergant AL, yra sutrikęs klaidos pastebėjimo (detekcijos) procesas, mokantis žodžių sąrašo, ir rastos šio sutrikimo sąsajos su priekinio juostinio vingio ir medialinės frontalinės žievės disfunkcija [8]. Visi minėti tyrimai rodo, kad, sergant AL, galimi ir ankstyvi frontalinės funkcijos sutrikimai.

Kasdienę žmogaus veiklą frontalinė disfunkcija gali trikdyti netgi labiau nei amnestinis sindromas dėl medialinės smilkininės skilties pažeidimo [9]. Pacientų kasdienės veiklos sugebėjimai reikšmingai koreliuoja su sumažėjusiu medialinės frontalinės žievės tūriu, atliekant volumetrinę MRT [10]. Tiesioginiai frontališkai kognityvinių funkcijų tyrimai taip pat rodo reikšmingą šių funkcijų sutrikimo koreliaciją su pacientų instrumentine kasdiene veikla [11]. Taigi, ankstyvių frontališkai sutrikimų nustatymas, sergant

AL, gali padėti daug tiksliau įvertinti paciento negalios laipsnį, nustatyti, kiek pacientas yra priklausomas nuo prižiūrinčio asmens pagalbos. Tačiau įprastiniai „popieriaus-pieštuko“ kognityviniai testai, naudojami klinikinėje praktikoje, neretai yra nepakankamai jautrūs, kad patikimai įvertintų frontalinę disfunkciją sergant lengva demencija, susijusia su Alzheimerio liga. Reikalingi jautresni kognityviniai tyrimai, kurie leistų nustatyti palyginti nerūškų frontališkai funkcijų pablogėjimą ankstyvose ligos stadijose. Vienas iš perspektyvių metodų šiam tikslui pasiekti yra kompiuterizuoti kognityviniai testai. Frontališkai funkcijų ir kognityvinių testų joms vertinti (tarp jų kompiuterizuotų) įvairovė yra labai didelė, tačiau šios problematikos tyrimų atlikta palyginti nedaug. Kartais nurodoma, kad kompiuterizuoti kai kurių įprastinių frontališkai testų analogai gerai koreliuoja su bendru demencijos gilumu. Pavyzdžiui, nustatyta, kad kompiuterinis skaičių sujungimo testo (*Trail Making Test*) analogas gerai koreliavo su protinės būklės mini tyrimo (*Mini Mental State Examination*, MMSE) rezultatu [12]. Tačiau nėra aišku, kokius frontališkai funkcijų testus vertėtų pasirinkti, siekiant čia paminėtų tikslų.

DARBO TIKSLAS

Įvertinti ir palyginti sveikų ir sergančių Alzheimerio liga tiriamųjų frontales funkcijas, trumpalaikę regimąją atmintį ir išmokimą, panaudojant kompiuterizuotų kognityvinių testų bateriją, bei nustatyti frontališkai funkcijų ryšį su demencijos gilumu, demografiniais rodikliais ir depresijos išreikštumu.

TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODAI

Tyrimas buvo atliktas 2009–2010 metais Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Neurologijos centre kaip platesnės apimties Alzheimerio ligos tyrimo kompiuterizuotais kognityviniais testais dalis. Gautas Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimas Nr. 158200-12-128-36. Asmenys į tyrimą buvo įtraukiami pagal toliau pateikiamus kriterijus ir priskiriami arba sergančiųjų AL, arba kontrolinei grupei.

Įtraukimo kriterijai:

- Pacientai, kuriems diagnozuota kliniškai tikėtina AL, remiantis LR sveikatos apsaugos ministro 2000 m. liepos 4 d. įsakymu Nr. 382 „Dėl Alzheimerio ligos diagnostavimo ir gydymo metodų bei Alzheimerio ligos diagnostinių kriterijų patvirtinimo“ ir NINCDS/ADRDA (*The National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Associations*) kriterijais.

- Pacientui diagnozuota lengva ar vidutinio sunkumo demencija (įvertinta 12 ir 24 balais pagal Protinės būklės mini tyrimą – MMSE).

- Vyresni kaip 65 metų amžiaus pacientai.

- Pacientai, kuriems regėjimas ir klausa yra pakankami, kad galėtų tinkamai atlikti testus.

- Pacientai, kurių neurologinis ištyrimas nerodo židininės neurologinės simptomatikos (išskyrus tokią, kuri gali būti būdinga AL arba periferinės nervų sistemos pažeidimui).

- Pacientai, kurių išsilavinimas yra bent 4 metai.

- Pacientai, sutikę dalyvauti tyrime ir pasirašę Asmens informavimo formą bei Informuoto asmens sutikimo formą.

Neįtraukimo (atmetimo) kriterijai:

- Pacientai, neatitinkantys bent vieno įtraukimo kriterijaus.

- Pacientai, sergantys kito tipo demencija (pvz., kraujagysline demencija, Lewy kūnelių demencija, fronto-temporaline demencija, antrine demencija, pseudodemencija ir kt.).

- Pacientai, sergantys kitomis degeneracinėmis CNS ligomis (pvz., Parkinsono liga ir kt.) arba kitomis pirminėmis nervų sistemos bei sisteminėmis ligomis, kurios gali bloginti kognityvines funkcijas (pvz., epilepsija, infekcinės CNS ligos, demielinizuojančios CNS ligos, CNS augliai, vystymosi ydos, alkoholizmas, sunki galvos trauma su buvusiu sąmonės netekimu).

- Galvos smegenų insultą patyrę pacientai.

- Kliniškai reikšminga depresija.

- Pacientai, kuriems diagnozuota inkstų ar kepenų nepakankamumas, skydliaukės hipofunkcija, vitamino B₁₂ stoka.

- Pirminėmis psichikos ligomis (pvz., šizofrenija, bipoliniu afektiniu sutrikimu) sergantys pacientai; sąmonės pritemimo būklės.

Kontrolinė grupė:

- Vyresni kaip 65 metų.

- Įvertinimas pagal MMSE – 25–30 balų.

- Nesergantys AL, kito tipo demencija ar degeneracinėmis CNS ligomis.

Tyrimo metu buvo užpildoma anketa, kurioje pažymimi asmens dokumento duomenys, amžius, lytis ir išsilavinimo trukmė metais. Demencijos gilumas buvo vertinamas atliekant MMSE testą. Depresijos išreikštumas įver-

tintas pagal Yesavage geriatrinę depresijos skalę (*Yesavage Geriatric Depression Scale, YGDS*).

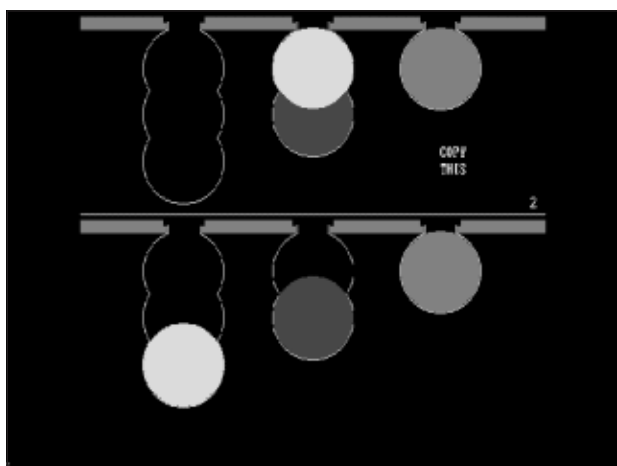
MMSE testo metu tiriamajam užduodami klausimai arba pateikiamos užduotys, vertinančios asmens orientaciją laike ir vietoje, išsiminimą, dėmesį, trumpalaikę atmintį, kalbą, komandų vykdymą. Bendras galimų surinkti balų skaičius – nuo 0 iki 30. Pagal MMSE surinktų balų sumą išskiriami pažintinių funkcijų sutrikimo laipsniai: 0–10 – gili demencija; 11–20 – vidutinio gilumo demencija; 21–24 – lengva demencija; 25–30 – demencijos nėra.

Yesavage geriatrinę depresijos skalę sudaro 30 klausimų, užduodamų tiriamajam apie jo praėjusios savaitės nuotaiką. Galimi atsakymai: taip arba ne. Atsižvelgiant į klausimo formuluotę, asmens depresiškumą atspindi arba teigiamas, arba neigiamas atsakymas (šis yra paryškintas). Bendras surinktų balų skaičius (nuo 0 iki 30) gaunamas sudėjus visus paryškintus atsakymus. Jei tiriamasis surinko 0–9 balus – nuotaika normali; 10–19 – lengva depresija; 20–30 – sunki depresija.

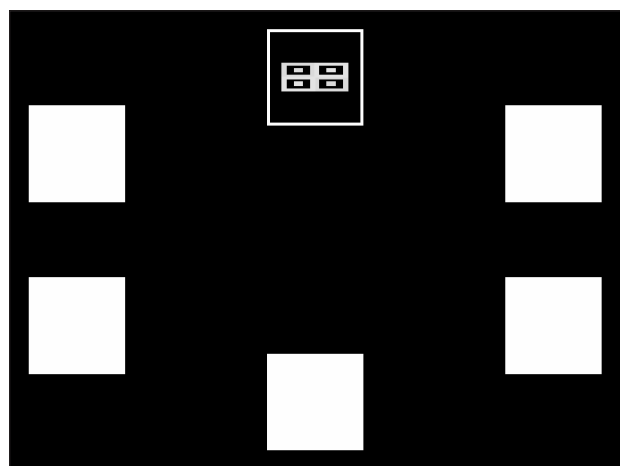
Detalesniam kognityvinių funkcijų įvertinimui buvo atliekami kompiuterizuoti testai, naudojant CANTAB (*Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*) programą. Rinkinių sudarė testai, vertinantys frontales planavimo ir sprendimo funkcijas (SOC – *Stockings of Cambridge*) bei atmintį ir išmokimą (PAL – *Paired Associates Learning*; PRM – *Pattern Recognition Memory*).

CANTAB – tai kognityvinių funkcijų įvertinimo kompiuterizuota sistema, susidedanti iš kognityvinių testų, kurie atliekami naudojant liesti jautrų kompiuterio ekraną. Kiekvieno testo pradžioje tyrėjas paaiškina tiriamajam, kokia bus užduotis.

SOC testo metu ekrane pateikiamas spalvotų kamuoliukų išdėstymo erdvėje pavyzdys (viršutinė ekrano dalis). Tiriamasis turi apatinėje ekrano dalyje esančius tokius pat spalvotus kamuoliukus išdėstyti tokia pat tvarka, kokia jie išdėstyti viršuje (1 pav.). Tai tiriamasis atlieka perkeldamas kamuoliukus. Prašoma, kad asmuo pirma sugalvotų, kaip tai padaryti, ir tik tada atliktų užduotį. Kiekvieną užduotį galima atlikti minimaliu ėjimų skaičiumi (nuo 2 iki 5 tam tikroje užduotyje). Vertinta, kiek vidutiniškai tiriamasis padarė ėjimų, sprenddamas užduotis, kurias buvo įmanoma išspręsti



1 pav. Stockings of Cambridge testas



2 pav. Paired Associates Learning testas

minimaliu – 2, 3, 4, 5 – ėjimų skaičiumi (*mean moves 2, 3, 4, 5*), ir kiek užduočių tiriamasis išsprendė, atlikęs minimalų ėjimų skaičių (*problems solved in minimum moves 2, 3, 4, 5*).

PAL testo metu ekrane matomos baltos „dėžutės“, kurios atsitiktine tvarka „atsidaro“ ir „užsidaro“. „Dėžutė“ gali būti tuščia arba joje gali būti tam tikra spalvota figūra (2 pav.).

Vėliau tiriamasis turi nurodyti tą „dėžutę“, kurioje jis matė tam tikrą figūrą. Užduotis palaipsniui sunkėja – įsiminti reikia nuo vienos iki aštuonių figūrų (tyrimą sudaro 8 užduotys). Tiriamajam suteikiama 10 galimybių teisingai nurodyti „dėžutę“. Jei po 10 bandymų jam nepavyksta to padaryti – testas baigiamas. Vertinti šie rodikliai:

- Atliktų užduočių skaičius (*stages completed*).
- Užduočių, atliktų pirmu bandymu, skaičius (*stages completed on first trial*).

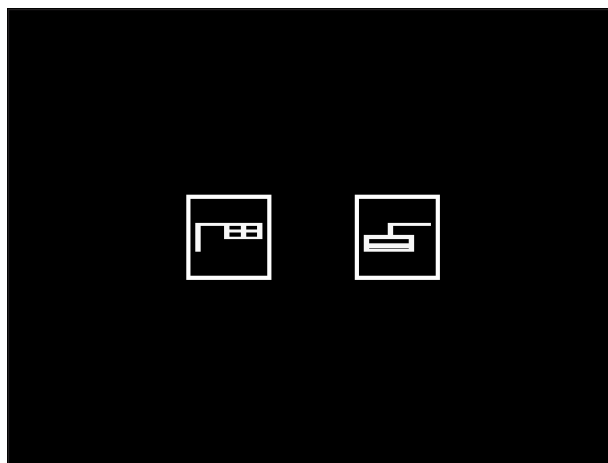
- Koreguotas bendras klaidų (atvejų, kai tiriamasis pasirenka „dėžutę“, kurioje nėra prašomos nurodyti figūros) skaičius (*total errors adjusted*). Bendras klaidų skaičius koreguojamas, nes tiriamieji, atsižvelgiant į atliktų užduočių skaičių, turėjo daugiau arba mažiau galimybių suklysti.

- Koreguotas bendras bandymų skaičius (*total trials adjusted*). Bendras bandymų skaičius koreguojamas, nes tiriamieji, atsižvelgiant į atliktų užduočių skaičių, turėjo daugiau arba mažiau galimų bandymų.

Atliekant PRM testą, tiriamajam ekrane paėliui parodoma 12 skirtingų spalvotų figūrų. Tuomet rodomos 2 figūros (viena – ką tik rodyta, kita – nematyta) ir asmuo turi nurodyti tą figūrą, kurią ką tik matė (3 pav.).

Šis testas turi 2 dalis: tiesioginę (*PRM immediate*), kai atpažinimas vyksta iškart po figūrų pateikimo, ir uždelstą (*PRM delayed*), kai tiriamasis atpažįsta figūras po 30 minučių nuo jų pateikimo. Kiekvienoje testo dalyje vertinti šie rodikliai:

- vidutinis laikas (ms) iki teisingo atsako (*mean correct latency*). Teisingas atsakas – teisingai nurodyta figūra;

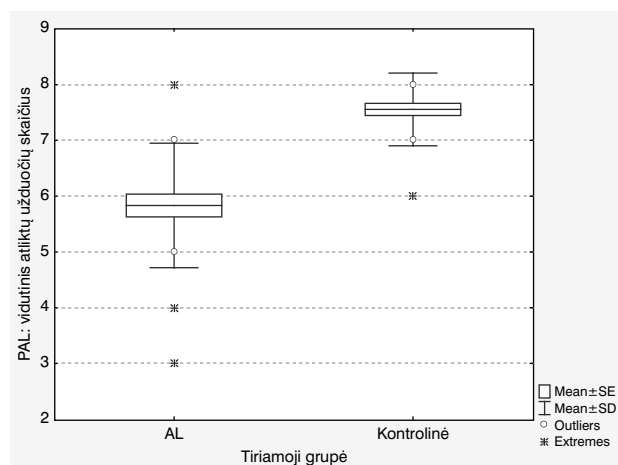


3 pav. Pattern Recognition Memory testas, atpažinimo fazė

- teisingai nurodytų figūrų skaičius (*number correct*).

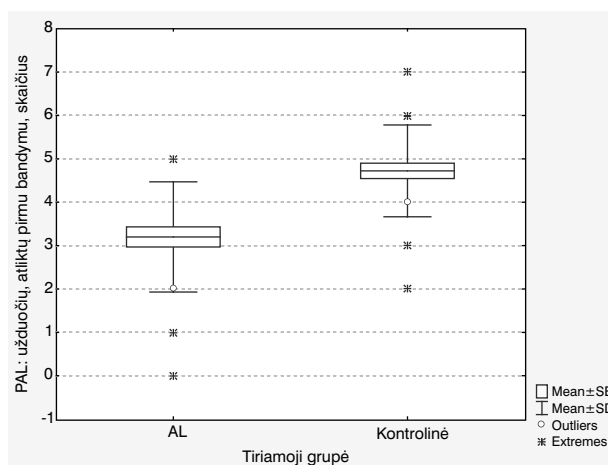
Taikant tokią atrankos ir ištyrimo metodiką, buvo ištyrta 66 asmenys, iš kurių 30 sirgo lengva arba vidutinio sunkumo AL (sergančiųjų AL grupė), o 36 buvo sveiki tiriamieji (kontrolinė grupė). Tiriamųjų grupės statistiškai reikšmingai skyrėsi tik pagal MMSE surinktą balų skaičių ($p < 0,001$), o lytimi, amžiumi, išsilavinimo metais ir depresijos išreikštumu (YGDS balai) buvo statistiškai reikšmingai panašios (1 lentelė). Vidutinis visų tyrimo dalyvavusių asmenų amžius buvo $75,8 \pm 5,4$ metų; išsilavinimas – $12,2 \pm 4,7$ metų, o depresijos išreikštumas YGDS balais – $8,8 \pm 5,7$ (normali nuotaika). Tyrimo dalyvavo 26 vyrai ir 40 moterų (atitinkamai 39% ir 61%).

Statistinė duomenų analizė atlikta taikant Stjudento t-testą, χ^2 -testą ir Pearson koreliacijos koeficientą. Kiekybiniai duomenys apibūdinti pateikiant aritmetinį vidurkį ir standartinę nuokrypį, kokybiniai – absoliučiais skaičiais ir procentine išraiška. Skirtumas laikytas statistiškai reikšmingu, kai $p < 0,05$.



4 pav. PAL: atliktų užduočių skaičius (*stages completed*) tiriamosiose grupėse

PAL – poruotų asociacijų išmokimo testas (*Paired Associates Learning*); AL – Alzheimerio liga; Mean – vidurkis; SE – standartinė paklaida; SD – standartinis nuokrypis; *Outliers* – užribinės reikšmės; *Extremes* – kraštutinės reikšmės.



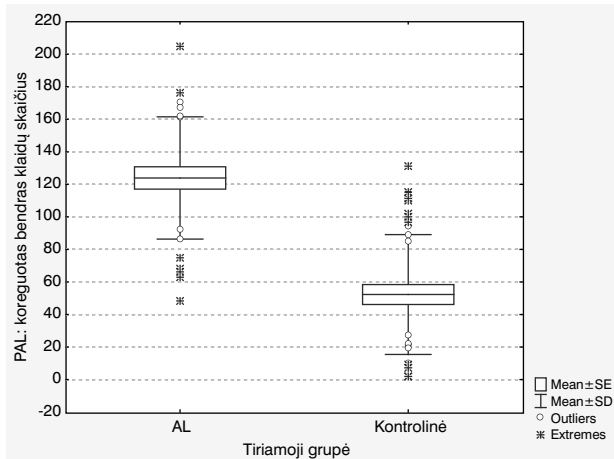
5 pav. PAL: užduočių, atliktų pirmu bandymu, skaičius (*stages completed on first trial*) tiriamosiose grupėse

PAL – poruotų asociacijų išmokimo testas (*Paired Associates Learning*); AL – Alzheimerio liga; Mean – vidurkis; SE – standartinė paklaida; SD – standartinis nuokrypis; *Outliers* – užribinės reikšmės; *Extremes* – kraštutinės reikšmės.

1 lentelė. Tiriamųjų grupių pagrindinių charakteristikų palyginimas

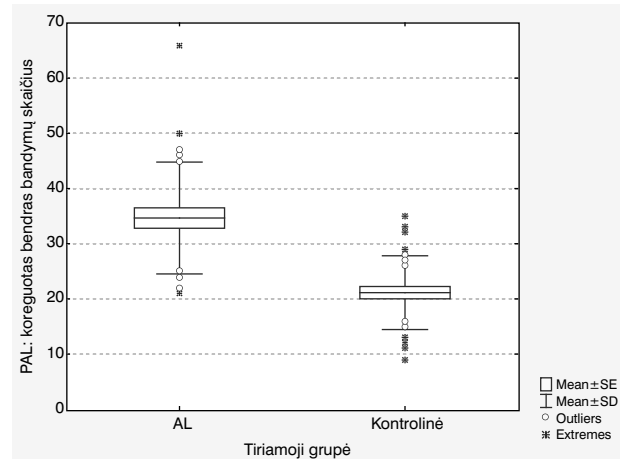
	Sergantieji Alzheimerio liga (N = 30)	Sveiki tiriamieji (N = 36)	p reikšmė
Lytis (V/M)	12/18	14/22	0,9267 sn
Amžius (metai) (M ± SD)	76,93 ± 5,01	74,81 ± 5,51	0,1062 sn
Išsilavinimas (metai) (M ± SD)	12,27 ± 4,51	12,17 ± 4,93	0,9323 sn
MMSE balai (M ± SD)	20,10 ± 2,82	28,17 ± 1,90	< 0,001
YGDS balai (M ± SD)	9,77 ± 5,92	8,08 ± 5,57	0,2392 sn

V/M - vyrai/moterys; M ± SD - vidurkis ± standartinis nuokrypis; MMSE - Protinės būklės mini tyrimas (*Mini Mental State Examination*); YGDS - *Yesavage* geriatriinė depresijos skalė; sn - statistškai nereikšminga.



6 pav. PAL: koreguoto bendro klaidų skaičiaus (total errors adjusted) reikšmių pasiskirstymas tiriamosiose grupėse

PAL - poruotų asociacijų išmokimo testas (*Paired Associates Learning*); AL - Alzheimerio liga; Mean - vidurkis; SE - standartinė paklaida; SD - standartinis nuokrypis; *Outliers* - užribinės reikšmės; *Extremes* - krašutinės reikšmės.



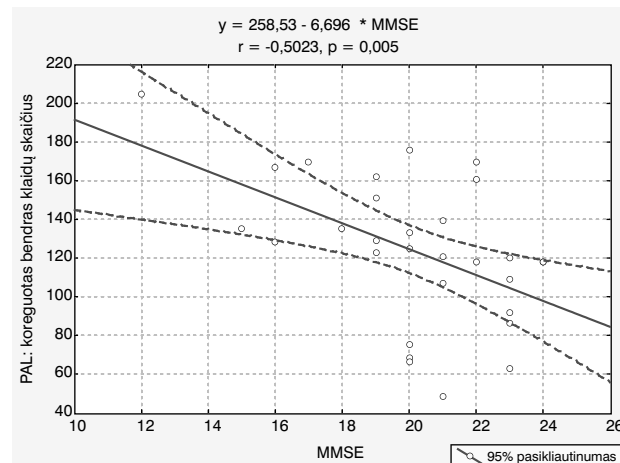
7 pav. PAL: koreguoto bendro bandymų skaičiaus (total trials adjusted) reikšmių pasiskirstymas tiriamosiose grupėse

PAL - poruotų asociacijų išmokimo testas (*Paired Associates Learning*); AL - Alzheimerio liga; Mean - vidurkis; SE - standartinė paklaida; SD - standartinis nuokrypis; *Outliers* - užribinės reikšmės; *Extremes* - krašutinės reikšmės.

REZULTATAI

Visi vertinti PAL testo rodikliai statistiškai reikšmingai blogesni buvo AL grupėje, lyginant su kontroline: atliktų užduočių skaičius (*stages completed*) AL grupėje buvo $5,8 \pm 1,11$, o kontrolinėje – $7,55 \pm 0,65$, $p < 0,0001$ (4 pav.); AL grupės tiriamieji pirmu bandymu atliko vidutiniškai $3,2 \pm 1,27$ užduoties (*stages completed on first trial*), o kontrolinės grupės tiriamieji – $4,72 \pm 1,05$, $p < 0,0001$ (5 pav.); koreguotas bendras klaidų skaičius (*total errors adjusted*) AL grupėje buvo $123,93 \pm 37,59$, o kontrolinėje – $52,27 \pm 36,82$, $p < 0,0001$ (6 pav.); sergantieji AL tiriamieji atliko daugiau bandymų (*total trials adjusted*) – $21,93 \pm 4,7$ – lyginant su kontroline grupe ($19,38 \pm 5,86$), $p < 0,0001$ (7 pav.).

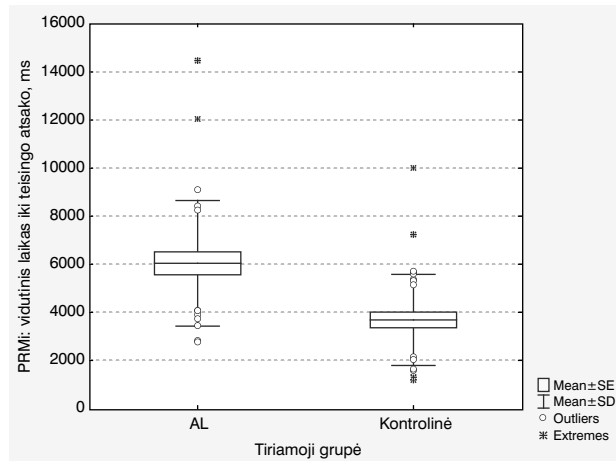
AL grupėje stebėta patikima koreliacija tarp MMSE įvertinimo balais ir visų PAL vertintų rodiklių: teigiama koreliacija su atliktų užduočių skaičiumi – *stages completed* ($r = 0,4872$, $p = 0,0063$) ir užduočių, atliktų pirmu bandymu, skaičiumi – *stages completed on first trial* ($r = 0,5428$, $p = 0,0019$); neigiama koreliacija nustatyta su koreguotu klaidų skaičiumi (*total errors adjusted*) – $r = -0,5023$, $p = 0,0047$ (8 pav.) ir koreguotu bandymų skaičiumi (*total trials adjusted*) – $r = 0,5648$, $p = 0,0011$.



8 pav. PAL: koreguoto klaidų skaičiaus (total errors adjusted) priklausomybė nuo MMSE įvertinimo balais tarp AL grupės tiriamųjų

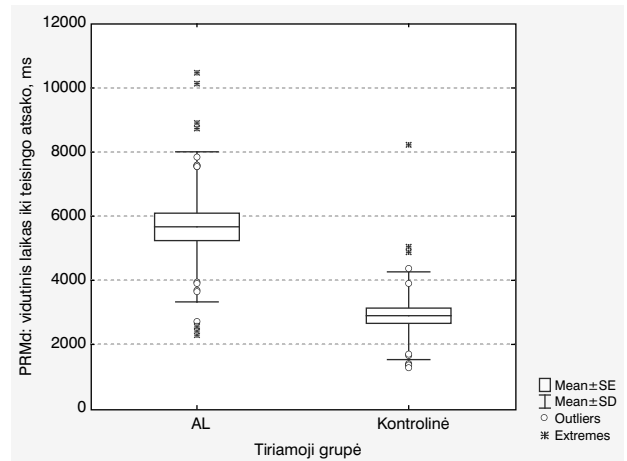
PAL - poruotų asociacijų išmokimo testas (*Paired Associates Learning*); MMSE - Protinės būklės mini tyrimas (*Mini Mental State Examination*).

PRM testo užduotis taip pat statistiškai reikšmingai blogiau atliko tiriamieji, sergantys AL. Jų vidutinis laikas (ms) iki teisingo atsako (*mean correct latency*) buvo didesnis: tiesioginės PRM testo dalies metu -



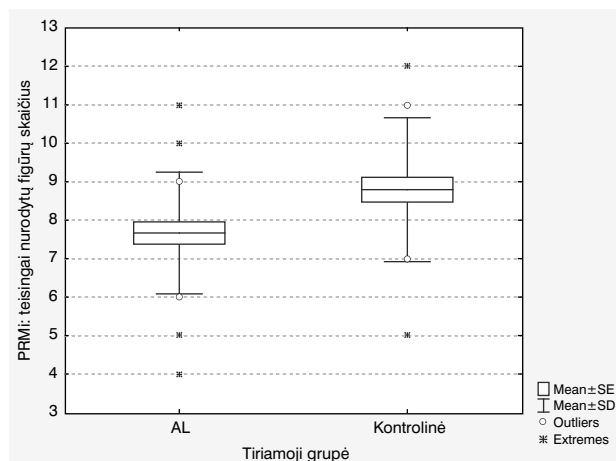
9 pav. Vidutinio laiko iki teisingo atsako (ms) reikšmių tiesioginėje PRM testo dalyje (PRM immediate) pasiskirstymas tiriamosiose grupėse

PRMi – Pattern Recognition Memory, immediate mode; AL – Alzheimerio liga; Mean – vidurkis; SE – standartinė paklaida; SD – standartinis nuokrypis; *Outliers* – užribinės reikšmės; *Extremes* – kraštutinės reikšmės.



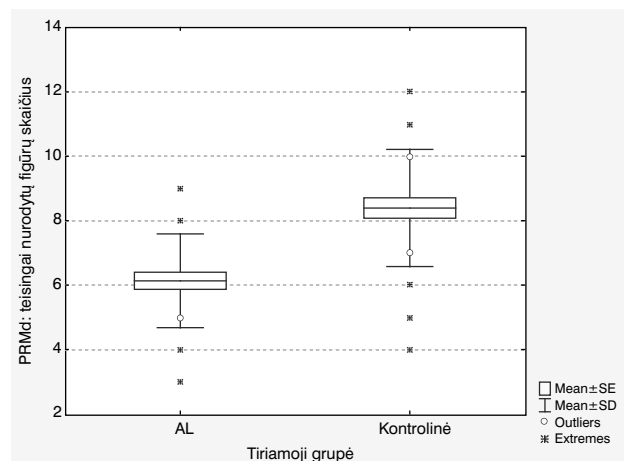
10 pav. Vidutinio laiko iki teisingo atsako (ms) (mean correct latency) reikšmių uždelstoje PRM testo dalyje (PRM delayed) pasiskirstymas tiriamosiose grupėse

PRMd – Pattern Recognition Memory, delayed mode; AL – Alzheimerio liga; Mean – vidurkis; SE – standartinė paklaida; SD – standartinis nuokrypis; *Outliers* – užribinės reikšmės; *Extremes* – kraštutinės reikšmės.



11 pav. Teisingai nurodytų figūrų skaičius (number correct) tiriamosiose grupėse tiesioginės PRM testo dalies metu (PRM immediate)

PRMi – Pattern Recognition Memory, immediate mode; AL – Alzheimerio liga; Mean – vidurkis; SE – standartinė paklaida; SD – standartinis nuokrypis; *Outliers* – užribinės reikšmės; *Extremes* – kraštutinės reikšmės.



12 pav. Teisingai nurodytų figūrų skaičius (number correct) tiriamosiose grupėse uždelstos PRM testo dalies metu (PRM delayed)

PRMd – Pattern Recognition Memory, delayed mode; AL – Alzheimerio liga; Mean – vidurkis; SE – standartinė paklaida; SD – standartinis nuokrypis; *Outliers* – užribinės reikšmės; *Extremes* – kraštutinės reikšmės.

6040,39 ± 2612,34, kai šis kontrolinės grupės rodiklis buvo 3685,54 ± 1894,16, $p = 0,0001$ (9 pav.); uždelstos testo dalies metu – atitinkamai 5668,19 ± 2342,04 ir 2894,72 ± 1368,83, $p < 0,0001$ (10 pav.). AL sergantys tiriamieji tiesioginės testo dalies metu teisingai nurodė mažiau figūrų (7,67 ± 1,58) nei kontrolinės grupės asmenys (8,79 ± 1,87), $p = 0,0122$ (11 pav.), tačiau ir uždelstos testo dalies metu šis rodiklis statistiškai reikšmingai ($p < 0,0001$) blogesnis buvo AL (6,13 ± 1,46) nei kontrolinėje grupėje (8,39 ± 1,82) (12 pav.).

Iš PRM testo rodiklių AL grupėje tik vidutinis laikas (ms) iki teisingo atsako (mean correct latency) tiesioginės PRM testo dalies metu statistiškai reikšmingai ($p = 0,003$)

koreliavo ($r = -0,5183$) su MMSE įvertinimu balais (13 pav.).

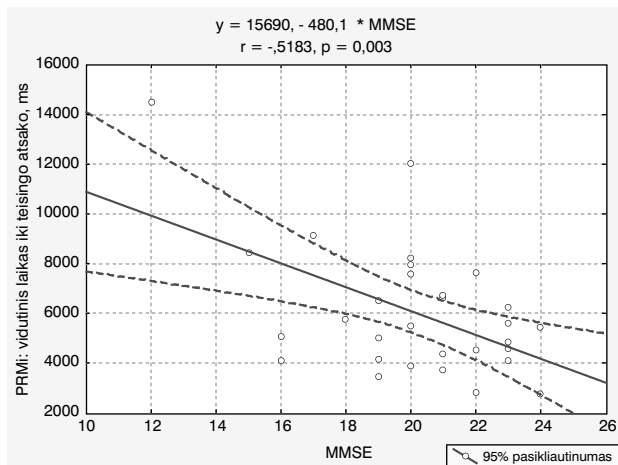
Tiriamųjų grupių palyginimas, pagal SOC testo rodiklius, pateikiamas 2 lentelėje. Matyti, kad sergantys AL tiriamieji, sprendami užduotis, kurias galima išspręsti 2 ir 3 ėjimais, darė vidutiniškai daugiau ėjimų (atitinkamai: 2,23 ± 0,43 ir 3,71 ± 0,59) nei kontrolinė grupė (atitinkamai: 2,1 ± 0,33 ir 3,43 ± 0,52), tačiau statistiškai reikšmingas skirtumas gautas tik lyginant užduoties su 3 ėjimais rezultatus ($p = 0,0464$). Gauti rezultatai taip pat rodo, kad sergantys AL tiriamieji minimaliu ėjimų skaičiumi (kai užduotį įmanoma išspręsti 2, 3, 4, 5 ėjimais) išsprendė vidutiniškai mažiau užduočių (atitinkamai: 1,67 ± 0,55,

2 lentelė. Tiriamųjų grupių palyginimas pagal SOC testo rodiklius

	Minimalus ėjimų skaičius ³	Sergantieji Alzheimerio liga (N = 30)	Sveiki tiriamieji (N = 36)	p reikšmė
Vidutinis ėjimų skaičius ¹ (M ± SD)	2	2,23 ± 0,43	2,1 ± 0,33	0,1696 sn
	3	3,71 ± 0,59	3,43 ± 0,52	0,0464
	4	5,43 ± 1,18	5,63 ± 1,1	0,4958 sn
	5	7,26 ± 1,33	7,31 ± 1,66	0,9041 sn
Skaičius užduočių, atliktų minimaliu ėjimų skaičiumi ² (M ± SD)	2	1,67 ± 0,55	1,92 ± 0,28	0,0201
	3	1,00 ± 0,79	1,36 ± 0,68	0,0509 sn
	4	1,77 ± 1,28	2,03 ± 1,06	0,37 sn
	5	1,07 ± 1,01	1,42 ± 1,00	0,1636 sn

SOC – *Stockings Of Cambridge*; M ± SD – vidurkis ± standartinis nuokrypis;

¹Mean moves (2/3/4/5 moves) – vidutinis atliktų ėjimų skaičius, sprendžiant užduotis, kurias atitinkamai galima išspręsti 2, 3, 4, 5 ėjimų skaičiumi; ²Problems solved in minimum moves (2/3/4/5 moves) – užduočių skaičius, kurias tiriamasis išsprendė atlikdamas minimalų, įmanomą užduočių išspręsti, ėjimų skaičių (2, 3, 4, 5 ėjimus); ³Minimalus atliktų ėjimų skaičius įmanomas užduočiui išspręsti; sn – statistiškai nereikšminga.



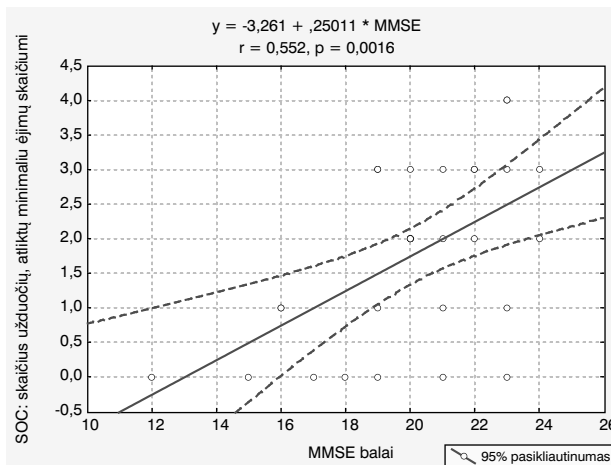
13 pav. Vidutinio laiko (ms) iki teisingo atsako (*mean correct latency*) tiesioginės PRM testo dalies metu (*PRM immediate*) priklausomybė nuo MMSE įvertinimo balais AL grupėje
PRMi – *Pattern Recognition Memory, immediate mode*; MMSE – Protinės būklės mini tyrimas (*Mini Mental State Examination*).

1,00 ± 0,79, 1,77 ± 1,28, 1,07 ± 1,01) nei kontrolinė grupė (atitinkamai: 1,92 ± 0,28, 1,36 ± 0,68, 2,03 ± 1,06, 1,42 ± 1,00), tačiau statistiškai reikšmingas skirtumas gautas lyginant tik skaičių užduočių, kurias galima išspręsti 2 ėjimais, rezultatus (p = 0,0201).

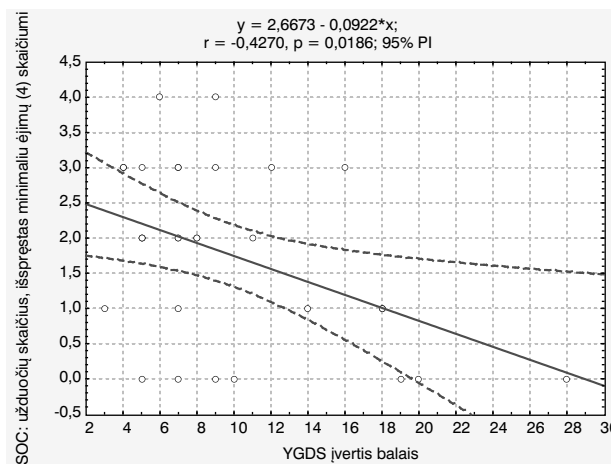
AL grupėje nustatyti statistiškai reikšmingi teigiami ryšiai tarp MMSE įvertinimo balais ir SOC testo užduočių, atliktų minimaliu – 3-jų (r = 0,388, p = 0,0341), 4-ių (r = 0,552, p = 0,0016) (14 pav.) ir 5-ių ėjimų skaičiumi (r = 0,5277, p = 0,0027) – *problems solved in minimum 3, 4, 5 moves*.

Statistiškai reikšmingos frontalinės funkcijas atspindinčių rodiklių koreliacijos su kontrolinių tiriamųjų amžiumi ir išsilavinimu nenustatyta.

15 pav. matyti statistiškai reikšminga (p = 0,0186) neigiama koreliacija (r = -0,4270) AL grupėje tarp depresijos išreikštumo ir vieno iš frontalinės funkcijas atspindinčių



14 pav. SOC: užduočių, atliktų minimaliu ėjimų skaičiumi (4), skaičius (*problems solved in minimum moves, 4 moves*) priklausomybė nuo MMSE įvertinimo balais AL grupėje
SOC – *Stockings Of Cambridge*; MMSE – Protinės būklės mini tyrimas (*Mini Mental State Examination*).



15 pav. SOC: užduočių, atliktų minimaliu ėjimų skaičiumi (4), skaičius (*problems solved in minimum moves, 4 moves*) priklausomybė nuo depresijos išreikštumo balais tarp AL grupės tiriamųjų
SOC – *Stockings Of Cambridge*; YGDS – *Yesavage Geriatric Depression Scale*; PI – pasikliautinis intervalas.

rodiklių (*problems solved in minimum moves 4* – užduočių skaičius, išspręstas minimaliu (4) ėjimų skaičiumi). Kitiems SOC testo rodikliams statistiškai reikšmingos koreliacijos AL grupėje su depresijos išreikštumu nenustatyta.

REZULTATŲ APTARIMAS

Senstant populiacijai, sergamumas Alzheimerio liga palaipsniui didėja. Ankstyva diagnostika ir gydymas padeda sulėtinti paciento pažintinių funkcijų blogėjimą, prailgina savarankiško, nepriklausomo gyvenimo laikotarpį ir kartu sumažina išlaidas, skiriamas sergantiesiems prižiūrėti. Kadangi anksčiausiai sutrinka pažintinės paciento funkcijos, kognityviniai testai yra vienas iš pagrindinių ankstyvos diagnostikos metodų [13].

Atlikdami tyrimą, kognityvinių funkcijų detaliam įvertinimui naudojome CANTAB programą. Ši automatizuota testų baterija buvo sukurta profesorių Trevor Robbins ir Barbara Sahakian Kembridžo universitete XX a. 8-ojo dešimtmečio pabaigoje. Vėliau ne kartą tobulinta, išleistas kelios jos versijos. Naudojant liesti jautrų kompiuterio ekraną, galima greitai, tiksliai ir be invazijos įvertinti asmens pažintines funkcijas.

Pagrindinis mūsų tyrimo tikslas buvo įvertinti sergančiųjų AL frontales planavimo ir sprendimo funkcijas (naudojome SOC testą). Kartu įvertinta bazinė Alzheimerio ligos simptomatika – atminties funkcijos: išmokimas, atsiminimas, atpažinimas, naudojant PAL ir PRM testus. Įrodyta, kad šie testai labai gerai atskiria sveikus asmenis nuo sergančiųjų AL [14–18]. Tai patvirtino ir mūsų gauti rezultatai – AL grupėje tiek PAL, tiek PRM testo rodikliai buvo statistiškai reikšmingai blogesni nei kontrolinėje.

PAL testas iš tiriamojo reikalauja sukurti naujus ryšius tarp dviejų atsitiktinių informacinių vienetų (figūros ir jos vietos plokštumoje) ir vėliau prisiminti vieną, kai pateikiamas kitas iš minėtos informacinės poros. Taigi, testo atlikimas yra susijęs su gebėjimu susieti, užkoduoti, įsiminti ir atgaminti epizodinę (atsitiktinę) informaciją [19]. Kadangi ankstyvoje AL stadijoje atminties pablogėjimas dažniausiai pasireiškia informacijos užkodavimo–išlaikymo trumpalaikėje atmintyje sutrikimu [20], dėl kurio naujos informacijos išmokimas tampa sudėtingas, teoriškai PAL testas atrodo idealus metodas ankstyvai AL diagnostikai. Sergant AL, epizodinės informacijos valingas sąmoningas atsiminimas (*recall*) sutrinka ryškiau ir anksčiau nei atpažinimas (*recognition*). PAL yra tipiškas atsiminimo vertinimo testas, PRM yra atpažinimo testas. Mūsų tyrime visi PAL testo ir dauguma PRM testo rodiklių buvo patikimai blogesni Alzheimerio ligos grupėje, kas atspindi bazinę amnestinę AL simptomatiką. PAL testo rodikliai patikimai koreliavo su demencijos gilumu, įvertintu remiantis MMSE testo rezultatais. Tai rodo, kad, sergant lengva ir lengvo vidutinio gilumo Alzheimerio tipo demencija, atminties rodikliai patikimai atspindi bendrą demencijos gilumą. Esant giliai ir vidutinei giliai demencijai, kalbos supratimo problemos pradeda trukdyti patikimai įvertinti at-

minties funkcijas. Tokie pacientai blogai atlieka kompiuterizuotus testus ne tik dėl sutrikusios tiriamosios funkcijos, bet ir dėl testo instrukcijų nesupratimo.

PRM testo rezultatai rodo ne tik blogesnę, bet ir lėtesnę atminties užduočių atlikimą, sergant Alzheimerio liga. Atliekant PAL testą, matuoti laiką nėra prasminga, nes tiriamieji atlieka skirtingą užduočių skaičių (tol, kol pajėgia per 10 kartų išmukti figūros ir vietos sąsajas), be to, skirtingų užduočių trukmė taip pat skiriasi. Tuo tarpu atliekant PRM testą, figūrų, kurias reikia atpažinti, skaičius visada vienodas – 12. Naudojama „priverstinio pasirinkimo“ paradigma – tiriamasis turi pasirinkti vieną iš dviejų figūrų, kuri jam atrodo jau matyta (tai yra kuri buvo rodyta anksčiau). Nepaisant ilgesnio laiko, kurį sergantieji AL panaudojo rinkdamiesi figūras, PRM testą jie atliko patikimai prasčiau nei kontroliniai tiriamieji.

PRM testo rezultatai įdomūs dar vienu aspektu. PRM testas buvo atliekamas dviem variantais: pirmą kartą, parodžius 12 figūrų, tiriamasis buvo prašomas jas atpažinti sumaišius su 12 nematytų figūrų tuoj pat, baigus pirmųjų figūrų demonstravimą (tiesioginė testo dalis). Kitą kartą, tarp pirminių figūrų (kitų nei tiesioginėje testo dalyje) demonstravimo ir jų atpažinimo buvo 30 minučių laiko tarpas (uždelsta testo dalis). Nors abi testo dalis patikimai blogiau atliko sergantieji AL, tačiau kontrolinių asmenų tiesioginėje ir uždelstoje testo dalyse teisingai atpažintų figūrų skaičius (atitinkamai $8,79 \pm 1,87$ ir $8,39 \pm 1,82$) statistiškai reikšmingai nesiskiria ($p = 0,361$), tuo tarpu Alzheimerio liga sergančiųjų tiesioginėje ir uždelstoje testo dalyse atpažintų figūrų skaičius (atitinkamai $7,67 \pm 1,58$ ir $6,13 \pm 1,46$) statistiškai patikimai skiriasi ($p = 0,0002$). 30 minučių laiko tarpas nepadarė įtakos kontrolinių asmenų figūrų atpažinimo testo rezultatams, tačiau, sergant Alzheimerio liga, uždelsto atpažinimo rezultatai patikimai blogesni nei tiesioginio. Taigi, informatyvūs ne tik absoliutūs PRM testo rezultatai, bet ir jų dinamika, lyginant tiesioginę ir uždelstą testo dalis. Nors šiame tyrime nebuvo keltas AL diagnostikos uždavinys, minėti PRM testo rezultatai leidžia daryti prielaidą, kad ne tik atminties ar kitų kognityvinių testų absoliutūs rezultatai gali turėti reikšmę diagnozuojant Alzheimerio ligą, vertinant gydymo rezultatus bei prognozę, bet ir testo rezultatų dinamika, keičiant laiko tarpą tarp stimulinės medžiagos pateikimo ir pačios testo užduoties atlikimo.

Iš kitos pusės, iš PRM testo rezultatų tik vidutinis laikas milisekundėmis iki teisingo atsako tiesioginėje testo dalyje patikimai koreliavo ($r = -0,5183$; $p = 0,003$) su demencijos gilumu, vertinant MMSE balais (13 pav.). Šį rezultatą galima būtų aiškinti tuo, kad atpažinimas, sergant Alzheimerio liga, sutrinka vėliau nei valingas informacijos atsiminimas, nėra labai išreikštas visiems ligoniams ankstyvoje ligos stadijoje ir gali turėti kiek skirtingą dinamiką nei bendras demencijos gilumas.

Pastaroju metu mokslinėje literatūroje vis daugėja pranešimų ir tyrimų, kurių rezultatai rodo ankstyvos AL metu esant ir frontalinę disfunkciją [21], kuri netgi labiau nei amnestinis sindromas trikdo kasdienę žmogaus veiklą. Be to, AL metu pasireiškianti frontalinė disfunkcija yra su-

sijusi su ryškesniu kognityviniu deficitu (frontalinės kilmės), ryškesne ir dažnesne agresyvia elgsena, sujaudinimu, sunkesniais psichoziniais ir depresijos simptomais [22].

Sergant Alzheimerio liga, dažnai anksti sutrinka ir smegenų aukštosios reguliacijos funkcija (*executive dysfunction*) [23]. Vieno tyrimo metu 64% Alzheimerio liga sergančių pacientų buvo nustatyta frontalinė disfunkcija. Nustatyta statistiškai reikšmingai blogesnė šių pacientų pažintinė funkcija, gilesnė demencija, prastesnis gebėjimas užsiimti kasdiene veikla, dažnesni psichozės simptomai, lyginant su pacientais, kurių aukštosios reguliacijos funkcija nebuvo sutrikusi [23].

Prefrontalinė žievė, viena sudėtingiausių žmogaus galvos smegenų sričių, yra kaktinės skilties segmentas, susijęs su elgsena. Pastaraisiais metais neretai išsakoma nuomonė, kad ši sritis dėl išplitusių anatominių ryšių yra susijusi ir su atminties funkcijomis. Nors prefrontalinė žievė yra susijusi su pažinimo ir socialinėmis funkcijomis, pažeidus kaktinės skiltis, stebima tik neryški mnestinė kognityvinė disfunkcija. Galima manyti, kad atminties sutrikimus maskuoja ryškus elgsenos pasikeitimas. Prefrontalinė žievė itin svarbi išgaunant jau išsimintą informaciją (*memory retrieval*). Vis daugėja įrodymų, kad prefrontalinės žievės funkcijos sutrinka ne tik sergant frontalinėmis demencijomis, bet ir Alzheimerio liga, lengvu kognityviniu sutrikimu, vykstant normaliam senėjimo procesui. Šių ligų atvejais psichiatriniai ir elgesio simptomai gali būti nulemti būtent prefrontalinės disfunkcijos. Kai kuriose publikacijose teigiama, kad aukštosios reguliacijos funkcijų silpnėjimas gali būti laikomas esminiu demencijos žymeniu (*the critical feature of dementia*). Aukštosios reguliacijos funkcijos apima daug skirtingų procesų: planavimą, strateginę elgseną, abstraktų mąstymą, samprotavimą, kognityvinių lankstumą, darbinę atmintį, informacijos integravimą ir organizavimą, savikontrolę, informacijos atnaujinimą, informacijos eiliškumo nustatymą, procesų slopinimą, dėmesio paskirstymą ir dviejų konkuruojančių užduočių keitimą. Aukštosios reguliacijos funkcijų deficitas gali būti svarbus žymuo, rodantis, kad lengvas kognityvinis sutrikimas progresuoja į demenciją [24].

Yra netgi mokslininkų, teigiančių, kad aukštosios reguliacijos disfunkcija yra AL pagrindas [25], kai kurie tyrimai rodo, kad aukštosios reguliacijos disfunkcija būdinga ir lengvam kognityviniam sutrikimui [26].

Japonų mokslininkai pirmieji įrodė, kad pacientams, sergantiems Alzheimerio liga ir turintiems aukštesnį išsilavinimą, liga progresuoja greičiau nei tiems, kurių išsilavinimas prastesnis – SPECT studijos metu jie nustatė, kad šios grupės pacientams greičiau mažėja smegenų kraujotaka ir šis procesas apima didesnes smegenų sritis, tarp jų ir kaktinę skiltį. Kaktinės skilties kraujotaka dažniausiai mažėja progresuojant demencijai. Vienoje PET studijoje nustatyta, kad kaktinės skilties medžiagų apykaita statistiškai reikšmingai mažesnė buvo tų pacientų, kurių liga progresavo greičiau [27]. Prieš keletą metų Japonijoje atlikta multicentrinė SPECT studija taip pat parodė, kad sumažėjusi kaktinės skilties kraujotaka yra susijusi su greitu klini-

kinės eigos progresavimu [28]. Taigi, tikėtina, kad gali būti ryšys tarp santykinai ryškaus kaktinės skilties pažeidimo ir greitos klinikinės eigos [29].

Kaip matyti iš 2 lentelės, vidutinio ėjimų skaičiaus rezultatai yra fragmentiški, užduočių, atliktų minimaliu ėjimų skaičiumi, rezultatai – labiau nuoseklūs. Statistiniai patikimumai gauti tik palyginti lengvoms užduotims (išsprendžiamoms 2–3 ėjimais), tačiau, vertinant absoliučius skaičius, matyti, kad sergantieji AL bet kokio sudėtingumo užduočių išsprendė mažiau, panaudodami minimalų ėjimų skaičių. SOC testas išsprendžiamas minimaliu ėjimų skaičiumi, kai tiriamasis, prieš pradėdamas realius veiksmus, mintyse jau sugalvojo strategiją, kaip išspręsti užduotį. Būtent geresni minimaliu ėjimų skaičiumi išspręstų užduočių rodikliai greičiausiai rodo, kad kontroliniai asmenys dažniau iš anksto sugalvodavo sprendimą. Tuo tarpu vidutinio ėjimų skaičiaus rodiklis labiau atspindi situaciją, kai išankstinio sprendimo tiriamasis nesugalvojo, bet bandė išspręsti užduotį be aiškaus išankstinio plano. Sprendžiant lengvas užduotis, šis rodiklis taip pat geresnis kontrolinių asmenų, tačiau sudėtingesnėse užduotyse (išsprendžiamose 4–5 ėjimais) šio kontrolinių asmenų pranašumo nebelieka. Galima manyti, kad, bandant išspręsti užduotį atsitiktinai dėliojant figūras ar pasirinkus neteisingą strategiją, testas nebesuteikia patikimos informacijos apie frontales funkcijas. Šis paaiškinimas atrodytų labiausiai pagrįstas, nes, jei būtų manoma, kad frontaliųjų sprendimo funkcijų skirtumo tarp AL ir kontrolinių asmenų tiesiog nėra, būtų sunku paaiškinti, kodėl statistiškai patikimi skirtumai, buvę atliekant nesudėtingas užduotis (2–3 ėjimais), išnyksta atliekant sudėtingesnes užduotis (4–5 ėjimais).

Sergantiems AL užduočių, atliktų minimaliu ėjimų skaičiumi, rezultatai patikimai koreliavo su demencijos gilumu (vertinant MMSE) 3, 4, ir 5 ėjimų užduotims (t. y. visoms, išskyrus užduotis, kurias galima atlikti 2 ėjimais) (14 pav.). Taigi, frontaliųjų sutrikimų ryšys su bendru demencijos gilumu išryškėja tik atliekant sudėtingesnes užduotis. Koreliacijos su depresijos išreikštumu kur kas mažiau nuoseklios (konsistentiškos), nors blogesnių frontaliųjų funkcijų tendencija susijusi su gilesne depresija, statistiškai reikšmingi rodikliai gauti tik užduotims, kurias galima išspręsti 4 ėjimais (15 pav.). Reikalingi tolimesni platesnės apimties ir detalesni tyrimai, norint išsiaiškinti ankstyvos frontalinės disfunkcijos ypatumus, sergant AL.

IŠVADOS

1. AL sergančių tiriamųjų regimoji trumpalaikė atmintis ir išmokimas buvo reikšmingai blogesni nei kontrolinės grupės tiriamųjų.
2. Frontaliųjų planavimo ir sprendimo funkcijų pablogėjimas sergantiems AL pacientams, lyginant su kontroline grupe, nustatytas tik vertinant kai kuriuos frontaliųjų funkcijų rodiklius.

3. Nustatyta kai kurių frontales funkcijas atspindinčių rodiklių koreliacija su demencijos gilumu ir depresijos išreikštumu.
4. Frontales funkcijas atspindinčių rodiklių statistiškai reikšmingo ryšio su amžiumi ir išsilavinimo trukme nenustatyta.

Gauta:
2010 05 13

Priimta spaudai:
2010 05 28

Literatūra

1. Hodges JR. Memory in the dementias. In: Tulving E, Craik FIM, eds. The Oxford handbook of memory. Oxford: Oxford University Press, 2000; 441–59.
2. Li Y, Rinne JO, Mosconi L, et al. Regional analysis of FDG and PIB-PET images in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(12): 2169–81.
3. Tolboom N, van der Flier WM, Yaqub M, et al. Differential association of [11C]PIB and [18F]FDDNP binding with cognitive impairment. *Neurology* 2009; 73(24): 2079–85.
4. Jack CR Jr, Lowe VJ, Senjem ML, et al. 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain* 2008; 131(Pt 3): 665–80.
5. Hanyu H, Sato T, Hirao K, et al. The progression of cognitive deterioration and regional cerebral blood flow patterns in Alzheimer's disease: a longitudinal SPECT study. *J Neurol Sci* 2010; 290(1–2): 96–101.
6. Dickerson BC, Sperling RA. Large-scale functional brain network abnormalities in Alzheimer's disease: insights from functional neuroimaging. *Behav Neurol* 2009; 21(1): 63–75.
7. Li C, Zheng J, Wang J, et al. An fMRI stroop task study of prefrontal cortical function in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2009; 6(6): 525–30.
8. Braskie MN, Small GW, Bookheimer SY. Entorhinal cortex structure and functional MRI response during an associative verbal memory task. *Hum Brain Mapp* 2009; 30(12): 3981–92.
9. Pfitzenmeyer P, Mourey F, Manckoundia P, d'Athys P. A 4-year follow-up of very old patients presenting with frontal-subcortical dysfunction compared with Alzheimer's disease patients. *Gerontology* 2005; 51: 62–5.
10. Vidoni ED, Honea RA, Burns JM. Neural correlates of impaired functional independence in early Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010; 19(2): 517–27.
11. Pereira FS, Yassuda MS, Oliveira AM, et al. Executive dysfunction correlates with impaired functional status in older adults with varying degrees of cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 2008; 20(6): 1104–15.
12. Tamura T, Tshji M, Higashi Y, et al. New computer-based cognitive function test for the elderly. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2006; 1: 692–4.
13. Toepfer M, Beblo T, Thomas C, et al. Early detection of Alzheimer's disease: a new working memory paradigm. *Internat J Geriatr Psychiatr* 2008; 23: 272–8.
14. Andy CHL, Shibley R, John RH, et al. Associative and recognition memory for novel objects in dementia: implications for diagnosis. *Eur J Neurosci* 2003; 18: 1660–70.
15. Fowler KS, Saling MM, Conway EL, et al. Computerized neuropsychological tests in the early detection of dementia: Prospective findings. *J Intern Neuropsychol Soc* 1997; 3(2): 139–46.
16. Fowler KS, Saling MM, Conway EL, et al. Paired associate performance in the early detection of DAT. *J Intern Neuropsychol Soc* 2002; 8(1): 58–71.
17. Lee AC, Rahman S, Hodges JR, et al. Associative and recognition memory for novel objects in dementia: Implications for diagnosis. *Eur J Neurosci* 2003; 18(6): 1660–70.
18. Swainson R, Hodges JR, Galton CJ, et al. Early detection and differential diagnosis of Alzheimer's disease and depression with neuropsychological tasks. *Dem Geriatr Cogn Dis* 2001; 12(4): 265–80.
19. Lowndes GJ, Saling MM, Ames D, et al. Recall and recognition measures of paired associate learning in healthy aging. *Aging Neuropsychol Cogn* 2008; 15: 506–22.
20. Golby A, Silverberg G, Race E, et al. Memory encoding in Alzheimer's disease: An fMRI study of explicit and implicit memory. *Brain* 2005; 128: 773–87.
21. Erberk Ozen N, Rezaki M. Prefrontal cortex: implications for memory functions and dementia. *Turk J Psychiatr* 2007; 18(3): 262–9.
22. Engelborghs S, Maertens K, Marien P, et al. Behavioural and neuropsychological correlates of frontal lobe features in dementia. *Psychol Med* 2006; 36(8): 1173–82.
23. Swanberg MM, Tractenberg RE, Mohs R, et al. Executive dysfunction in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2004; 61(4): 556–60.
24. Bisiacchi PS, Borella E, Bergamaschi S, et al. Interplay between memory and executive functions in normal and pathological aging. *J Clin Exp Neuropsychol* 2008; 30(6): 723–33.
25. Voss SE, Bullock RA. Executive function: The core feature of dementia? *Dem Geriatr Cogn Dis* 2004; 18: 207–16.
26. Zhang Y, Han B, Verhaeghen P, et al. Executive functioning in older adults with mild cognitive impairment: MCI has effects on planning, but not on inhibition. *Aging Neuropsychol Cogn* 2007; 14: 557–70.
27. Mann UM, Mohr E, Gearing M, et al. Heterogeneity in Alzheimer's disease: progression rate segregated by distinct neuropsychological and cerebral metabolic profiles. *J Neurol Neurosurg Psych* 1992; 55: 956–9.
28. Nishimura T, Hashikawa K, Fukuyama H, et al. Decreased cerebral blood flow and prognosis of Alzheimer's disease: a multicenter HMPAO-SPECT study. *Ann Nucl Med* 2007; 21: 15–23.
29. Hanyu H, Sato T, Shimizu S, et al. The effect of education on rCBF changes in Alzheimer's disease: a longitudinal SPECT study. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2008; 35: 2182–90.

**J. Kuzmickienė, G. Kaubrys, E. Susekaitė,
V. Trumpauskaitė, V. Budrys**

EVALUATION OF FRONTAL PLANNING AND DECISION FUNCTIONS IN ALZHEIMER'S DISEASE USING COMPUTERIZED COGNITIVE TESTS

Summary

Background. Alzheimer's disease in early stages is known as mainly amnesic disorder. Common paper-pencil tests usually don't show frontal dysfunction in mild Alzheimer's dementia, but PET studies indicate heavy beta-amyloid load in temporal and frontal lobes even in early Alzheimer's disease. Having in mind that frontal dysfunction could have even more disastrous effect on daily activities than medial temporal amnesic syndrome,

there is need for more sensitive frontal functions testing which could allow to assess mild decline in frontal cognitive functions. Possible methods for this purpose are computerized cognitive tests.

Aim. To evaluate frontal functions in both, Alzheimer's disease (AD) patients and healthy individuals, compare them and relate to demographic characteristics, severity of dementia and depression.

Materials and methods. A prospective research was performed in Vilnius University Hospital, Santariškių Klinikos, Centre of Neurology in 2009–2010. There were 66 subjects participating, 30 of which had mild or moderate AD (76.93 ± 5.01 year old; 40% men, 60% women) and 36 were control subjects (74.81 ± 5.51 year old; 39% men, 61% women). Every subject was given CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) tests, evaluating visual memory, learning (PAL, PRM tests) and frontal functions (SOC test). The degree of dementia was assessed using MMSE, severity of depression – Yesavage geriatric depression scale. Statistical analysis was made using Student t test, χ^2 test, Pearson correlation.

Results. MMSE score in AD and control groups (C) was 20.1 ± 2.8 and 28.2 ± 1.9 points respectively ($p < 0.001$). The measures of visual memory, recognition and new learning (PAL, PRM tests) were significantly worse in AD group ($p < 0.05$). The

significant difference between groups in SOC test (spatial planning and spatial working memory) was found for these measures: mean moves made by the subject to solve problems where the solution could be reached in a minimum number of 3 moves (AD: 3.71 ± 0.59 ; C: 3.43 ± 0.52 ; $p = 0.0464$) and problems solved in minimum (2) moves (AD: 1.67 ± 0.55 ; C: 1.92 ± 0.28 ; $p = 0.0201$). A significant positive correlation of MMSE score with problems solved in minimum (4) moves (SOC test) was determined in AD group ($p = 0.002$, $r = 0.55197$). There was no significant relation of frontal function and age of the subjects. Severity of depression significantly correlated with these frontal measures (SOC test): problems solved in minimum (4) moves ($r = -0.3597$; $p = 0.003$) and mean moves made by the subject to solve problems where the solution could be reached in a minimum number of 4 moves ($r = -0.2568$; $p = 0.0439$).

Conclusions. Episodic, visual recognition memory and new learning were significantly worse in AD group. Impairment of spatial planning and decision making frontal functions in AD group was detected only for some of the measures when compared with the control group. Further and more detail investigations of greater sample size are necessary to assess the characteristics of early frontal dysfunction in AD.

Keywords: Alzheimer's disease, memory, recall, recognition, frontal cognitive functions, CANTAB.