

Mírná kognitivní porucha v praxi

MUDr. Kateřina Sheardová

I. neurologická klinika LF MU, FN u sv. Anny, Brno

Přechodný stav mezi kognitivními změnami ve stáří a demencí se nazývá mírná kognitivní porucha (MCI). Byly popsány klinické subtypy MCI, které jsou prodromálními stadii různých typů demence. Nejčastěji je zmiňována amnestická forma MCI (a-MCI), která je považována za prodromální stadium Alzheimerovy nemoci (AN). Riziko konverze a-MCI do AN je udáváno mezi 10–15 % za rok, proto je v současnosti MCI v popředí zájmu výzkumu. Tento syndrom je studován v souvislosti s biomarkery patologie AN, což jsou především likvorové biomarkery, MRI volumetrie a PET vyšetření, které umožňují lépe definovat rizikové skupiny MCI pro přechod do demence. Dle moderních kritérií lze MCI dostatečně spolehlivě diagnostikovat. Populace s MCI bude potenciálním cílem léčebných strategií modifikujících onemocnění, proto by se diagnostika tohoto syndromu měla stát rutinní praxí specialistů zabývajících se demencí.

Klíčová slova: demence, mírná kognitivní porucha, diagnostika.

Mild cognitive impairment in clinical practices

A clinical transitional state between the cognitive changes of aging and dementia is referred to as mild cognitive impairment (MCI). Clinical subtypes of MCI have been recognized, they include prodromal forms of a variety of dementias. Most of the literature refers to the amnesic form of MCI (a-MCI), which is likely a precursor of Alzheimer's disease (AD). The rate of conversion from a-MCI to AD is estimated to 10–15 % per year, therefore MCI has generated a great deal of research. Better understanding of this syndrome has led to invention of biomarkers related to AD pathology mainly including CSF biomarkers, MRI volumetry and PET imaging. These will help to predict the risk of conversion from MCI to dementia. Modern criteria for MCI are available and reliable. MCI is a potential target population for disease modifying therapies; therefore identifying this syndrome should become a routine part of clinical practice.

Key words: dementia, mild cognitive impairment, diagnostics.

Úvod

S prodlužující se průměrnou délkou života vzrůstá také incidence demencí v populaci. Tato diagnóza se dostává logicky do popředí zájmu odborné veřejnosti, především také proto, že dosud neexistuje kauzální terapie většiny nemocí projevujících se syndromem demence. Alzheimerova nemoc (AN) je zdaleka nejčastější příčinou rozvoje demence (60–70 % všech případů). Definitivní diagnózu AN je možné stanovit pouze neuropatologickým vyšetřením pacientů, u kterých byla AN stanovena během života dle diagnostických kritérií. Současná diagnostická kritéria klinicky pravděpodobné AN (1) umožňují identifikovat jedince až s jasně rozvinutým kognitivním deficitem. Jsou-li užívána standardní diagnostická kritéria, lze dosáhnout poměrně dobré klinicko-patologické korelace (2). V tomto stadiu onemocnění jsou již patologické změny v mozku natolik rozvinuté, že neumožňují zahájení dostatečně efektivní terapie. Trendem výzkumu posledních desetiletí je detekovat nemocné ještě v preklinické fázi onemocnění, neboť existuje stále více důkazů, že patologie, vyvolávající AD, začíná řadu let předtím, než se začnou projevovat klinické symptomy.

MCI – historie

Kognitivní změny související se stárnutím jsou již dlouho předmětem zájmu výzkumu. Původní termín užívaný pro pokles kognitivních funkcí

ve stáří – benigní stařecká zapomnětlivost – byl zaveden v r. 1958 kanadským psychiatrem českého původu V. A. Kalem. V 80.–90. letech minulého století, ve snaze blíže specifikovat tyto změny, se objevily další klinické jednotky jako porucha paměti asociovaná s věkem, kognitivní pokles asociovaný s věkem či kognitivní pokles bez demence. Všechny tyto termíny byly spojovány spíše s extrémem ještě normálního stárnutí. Naopak mírná kognitivní porucha z anglického „mild cognitive impairment“ (MCI), popsaná poprvé Petersenem (3), koresponduje s poklesem kognitivních funkcí, který je již abnormální a odpovídá prodromální fázi demence. Tento syndrom se vyznačuje tím, že dochází k detekovatelnému postižení alespoň jedné složky kognice, nicméně u těchto pacientů ještě nedochází k postižení běžných denních aktivit, nejedná se tedy o demenci. Pokles kognitivních schopností v průběhu vývoje onemocnění je ve skutečnosti kontinuální a jednotlivá stadia onemocnění se překrývají (obrázek 1). Dosud proto nejsou ujasněna jednotná kritéria definice MCI. Tento pojem se používá nejčastěji v souvislosti s poruchami paměti, které jsou již signifikantně odlišné od průběhu normálního stárnutí, nicméně nedají se ještě klasifikovat jako demence. Také původní Petersenova kritéria MCI se zaměřovala především na počínající poruchu paměti, která nejvíce souvisela s pozdějším přechodem do AN.

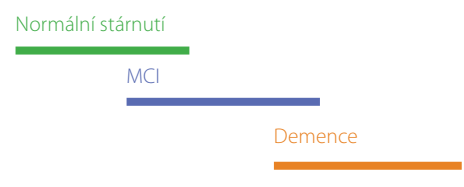
Psychiatr. prax; 2010; 11 (2–3): 65–68

Původní kritéria MCI (3)

1. Subjektivně pocítovaná porucha paměti (nejlépe potvrzená blízkou osobou)
2. Objektivní narušení paměťových funkcí (pod 1,5 SD, nověji i 1,0 SD vzhledem k normě pro daný věk a vzdělání), nutno interpretovat spolu s prvním kritériem. Jedná se především o vyjádření změny stavu pacienta.
3. Zachování ostatních kognitivních funkcí.
4. Nespĺňuje kritéria demence (není narušení aktivit běžného denního života).

Postupně se však ukázalo, že ne všechna MCI přecházejí do AN. Ve skutečnosti se jedná o heterogenní skupinu, kterou lze rozdělit na amnestickou a-MCI, kde je přítomna izolovaná porucha paměti, a non-amnestickou na-MCI, kde dominuje jiný kognitivní deficit (afázie, dysexekutivní syndrom, apraxie, postižení visuospatciální orientace atd.). U některých typů MCI je postižena pouze jedna modalita – MCI (single domain), u jiných je postiženo více modalit – MCI (multiple domain).

Obrázek 1. Kognitivní kontinuum



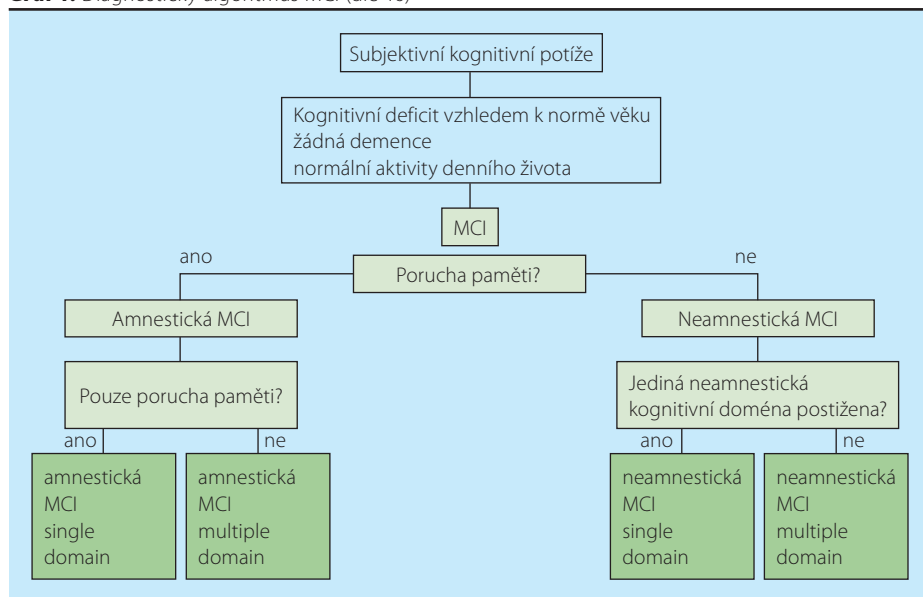
Navíc tyto subtypy MCI mohou mít různou etiologii vzniku. Amnestická MCI je nejčastější formou MCI a je považována za prodromální stadium Alzheimerovy nemoci, tudíž je často označována jako MCI per se. Jsou-li podkladem kognitivního deficitu vaskulární změny, bývá postižení častěji multidoménové. Subtypy s postižením čistě nepaměťových domén mají větší pravděpodobnost přechodu do non-AN demence, jako frontotemporální demence či demence s Lewyho tělísky (4). Pro upřesnění diagnostiky MCI se zahrnutím ostatních možností kognitivního deficitu byl vyvinut diagnostický algoritmus, který je v současnosti nejvíce využíván v prospektivních studiích (graf 1).

Diagnóza MCI v praxi

Diagnostika MCI probíhá ve třech následných krocích:

- I. stanovení diagnózy MCI
 - II. bližší klasifikace subtypu
 - III. stanovení etiologie kognitivního deficitu
- I. Rozhodnutí, zda se jedná o normální stav či kognitivní deficit odpovídající demenci, je ponecháno na úsudku lékaře, který se rozhoduje na základě osobní anamnézy, MMSE a neuropsychologického vyšetření. MMSE je však velmi málo senzitivní pro zachycení lehkých paměťových poruch, nedokáže odlišit MCI od zdravých kontrolních osob, ani MCI od počínající demence. Navíc je málo citlivý na detekci jiných typů demence. K naplnění kritérií MCI je proto vhodné použití senzitivnějších screeningových testů, např. test ACE – R „Adenbrooke’s cognitive examination revised“ (5) nebo 7MST „7 minute neurocognitive screening battery“ (6) (tabulka 1), které byly validizovány pro použití v ČR. Pro rozhodnutí, zda jde o demenci či ne, je velmi důležité posouzení zhoršení pacienta v provádění běžných denních aktivit. Činnosti, které pacient běžně vykonával, již nezvládá jako dříve, např. uvaření složitějšího jídla, samostatný nákup. Anamnézu je nutno doplnit rozhovorem s rodinným příslušníkem či blízkou osobou a k objektivizaci obtíží lze použít standardizované škály. Často používaný ADL „activities of daily living“ Index Barthelové (7) (tabulka 2A) není příliš výtěžný pro evaluaci počátečních stadií demence, protože se zaměřuje spíše na postižení ve fyzických aktivitách, které, je-li přítomno v časném stadiu rozvoje kognitivního deficitu, bývá spíše odrazem širšího postižení v rámci základního onemocnění, např. u Parkinsonovy nemoci či

Graf 1. Diagnostický algoritmus MCI (dle 16)



Tabulka 1. Struktura sedmiminutového testu (dle 6)

1. Orientace
<ul style="list-style-type: none"> ■ orientace v pěti položkách (datum, měsíc, rok, den v týdnu, čas) ■ test orientace v čase (Benton Temporal Orientation Test)
2. Paměť
<ul style="list-style-type: none"> ■ sémantická vizuální a sluchová paměť, 4×4 obrázky a jejich vybavení s nápovědou pro usnadnění ukládání a vybavení informace ■ test vybavení s nápovědou (Enhanced Cued Recall Test)
3. Vizuospacielní funkce
<ul style="list-style-type: none"> ■ vizuálně-konstrukční schopnosti (zraková představivost, praxe) při kreslení hodin ■ test kreslení hodin (Clock Drawing Test)
4. Řeč
<ul style="list-style-type: none"> ■ slovní plynulost – sémantické kategorie (vyjmenování zvířat v časovém limitu 1 minuty) ■ test slovní plynulosti (Verbal Fluency Test)

vaskulárního postižení CNS. Užitečným nástrojem může být škála IADL „instrumental activities of daily living“ (8) (tabulka 2B), ve které se odrazí kognitivní porucha již v úvodu onemocnění bez ohledu na somatické postižení. Pokud jedinec vykazuje určité známky zhoršení kognitivních funkcí bez dopadu na výkon v běžných denních aktivitách, může být pacient zařazen do kategorie MCI.

- II. Poté přistoupí lékař k zařazení deficitu do jednotlivých subtypů MCI dle typu postižení kognice. Základním problémem v diagnostice MCI je, že nedošlo zatím k všeobecnému přijetí standardní sady kognitivních testů, která by umožnila jednotné zhodnocení paměťových a nepaměťových funkcí. Pro tyto účely lze zatím použít do češtiny přeložený AVLT (auditory verbal learning test) testující sluchovou paměť či Bentonův retenční test – testující paměť vizuální. Komplexnější posouzení všech druhů

paměti umožňuje Wechslerova paměťová škála. K posouzení typu poruchy paměti jsou vhodné testy obsahující kromě oddáleného vybavení (delayed recall) také vybavení s nápovědou (cued recall), které alespoň částečně umožní odlišit hippokampální poruchu ukládání paměťové stopy typickou pro AN od frontálního typu s poruchou vybavení uložené informace (subjekt profituje z nápovědy), která bývá asociována s jinými typy demence (Vad, FTD). Slibným se jeví např. test FCSRT „Free and Cued Selective Reminding Test“, vyvinutý v roce 1987 Groberovou a Buschkem (9), který se zdá dle některých studií být dobrým prediktorem rizika přechodu z MCI do demence. Zatím však není pro použití v ČR validizován. K posouzení nepaměťových kognitivních funkcí lze využít test cesty TMT (trail making test) či test verbální fluence VFT (exekutivní funkce), Boston naming test (afázie), Reyovu figuru

Tabulka 2A. Škály pro zhodnocení běžných denních aktivit

Činnost	ADL	
	Provedení činnosti	Body
1. najezení, napití	samoostatně bez pomoci	10
	s pomocí	5
	neprovede	0
2. oblékání	samoostatně bez pomoci	10
	s pomocí	5
	neprovede	0
3. koupání	samoostatně nebo s pomocí	5
	neprovede	0
4. osobní hygiena	samoostatně nebo s pomocí	5
	neprovede	0
5. kontinence stolice	plně kontinentní	10
	občas inkontinentní	5
	trvale inkontinentní	0
6. kontinence moči	plně kontinentní	10
	občas inkontinentní	5
	inkontinentní	0
7. použití WC	samoostatně bez pomoci	10
	s pomocí	5
	neprovede	0
8. přesun lůžko-židle	samoostatně bez pomoci	15
	s malou pomocí	10
	vydrží sedět	5
	neprovede	0
9. chůze po rovině	samoostatně nad 50 m	15
	s pomocí 50 m	10
	na vozíku 50 m	5
	neprovede	0
10. chůze po schodech	samoostatně bez pomoci	10
	s pomocí	5
	neprovede	0

Celkové skóre

Hodnocení stupně závislosti v základních všedních činnostech
 0–40 bodů – vysoce závislý; 45–60 bodů – závislost středního stupně; 65–95 bodů lehká závislost; 100 bodů – nezávislý

(apraxie, visuospeciální orientace), Stroopův test (pozornost, frontální lalok).

III. Posledním krokem v diagnostice MCI je analogicky k diagnostice demencí posouzení možné etiologie kognitivního deficitu. K tomu nám dopomůže i) klinický obraz – pomalý nástup a postupná progresie u neurodegenerativního postižení, náhlý vznik a vaskulární rizikové faktory u vaskulární etiologie, anamnéza psychiatrického onemocnění především deprese či úzkosti při kognitivní poruše způsobené depresí; ii) paraklinická vyšetření – základní laboratorní vyšetření vyloučí anemii, poruchy štítné žlázy atd.,

a zobrazovací vyšetření mozku (CT, ale lépe MRI) k vyloučení strukturální léze, hydrocefalu či k posouzení vaskulárních změn.

Epidemiologie

Výsledky epidemiologických studií se různí dle použitých metod vyšetření paměti a hodnocení patologického skóre dle toho, zda byla MCI hodnocena retrospektivně či prospektivně a dle jakých kritérií. Jelikož se jedná o víceméně nově zavedený termín, není mnoho prospektivních epidemiologických studií, ve kterých by byla hodnocena MCI prospektivně dle současných kritérií. Tyto studie referují prevalenci MCI v populaci nad

65 let mezi 12–18% (10). Co se týče rizika konverze MCI do demence, data se také různí dle použitých metod. Některé studie dokonce referují nestabilitu MCI na základě skutečnosti, že někteří pacienti se zlepšili do normy, jiní se zlepšili přechodně a poté opět zhoršili (11). Víceméně lze shrnout, že pacienti s a-MCI progredují do AN v 10–15% za rok, zatímco riziko konverze u ostatních subtypů kolísá mezi 5–16% (12).

Biomarkery a MCI

Hlavním trendem v oblasti stárnutí a demence je studium biologických markerů, které umožní předvídat, kteří pacienti jsou více ohroženi progresí do demence. MCI je právě zásadní klinickou jednotkou, která je v souvislosti s biomarkery demence zmiňována.

Často užívané jsou likvorové biomarkery – β -amyloid ($A\beta$), celkový tau a phospho tau (p-tau). Nejvíce průkazným pro predikci přechodu MCI do demence se zdá být poměr **$A\beta/p$ -tau a celkovému tau** (13). Nicméně hlavním úskalím v rutinním použití likvorových biomarkerů je velká variabilita používaných referenčních hodnot nejen v rámci Evropy, ale i mezi jednotlivými laboratořemi, což znesnadňuje hodnocení a srovnávání výsledků různých studií (14). Dalším studovaným biomarkerem je atrofie hippocampu na MRI. MRI volumetrie umožňuje dle sníženého objemu hippocampu a amygdaly u pacientů s MCI předpovídat riziko progresie do demence (15). Zatím však neexistují normativní data, která by jednoznačně umožnila odlišit zdravé jedince s atrofií hippocampu od rizikových MCI pacientů s atrofií. Přínosnější se jeví spíše korelace atrofie hippocampu s biochemickými biomarkery (16) či sledování progresie atrofie v čase v rámci sériových vyšetření téhož pacienta. Slibnou metodou ve výzkumu vývoje MCI je PET vyšetření. Horkou novinkou na tomto poli je Pittsburská substance, což je specifický amyloidový ligand, který umožňuje v rámci vyšetření PET mapovat patologické rozložení $A\beta$ dříve, než se rozvine kognitivní deficit (17). Jelikož biomarkery hrají významnou roli v předvídání vývoje prodromálního stadia onemocnění, navrhují někteří autoři předdefinovat diagnostická kritéria pro ranou AN, aby zahrnovala kromě přítomnosti deficitu paměti také pozitivitu některého biomarkeru (18).

Terapie

Přestože MCI je cílem mnoha farmaceutických studií, v oficiálních guidelines pro terapii demencí (1) zatím nejsou žádná doporučení pro terapii MCI uvedena. Vyplývá to z velmi nepřesvědčivých výsledků zatím 5 dokončených velkých studií na celkem 5 000 pacientech,

Tabulka 2B. Škály pro zhodnocení běžných denních aktivit

Test instrumentálních všedních činností (IADL)		
Činnost	Provedení činnosti	Body
1. telefonování	vyhledá samostatně číslo, vytočí je	10
	zná několik čísel, odpovídá na zavolání	5
	nedokáže použít telefon	0
2. transport	cestuje samostatně dopravním prostředkem	10
	cestuje, je-li doprovázen	5
	vyžaduje pomoc druhé osoby, speciálně upravený vůz apod.	0
3. nakupování	dojde samostatně nakoupit	10
	nakoupí s doprovodem a radou druhé osoby	5
	neschopen bez podstatné pomoci	0
4. vaření	uvaří samostatně celé jídlo	10
	jídlo ohřeje	5
	jídlo musí být připraveno druhou osobou	0
5. domácí práce	udržuje domácnost s výjimkou těžkých prací	10
	provede pouze lehčí práce nebo neudrží přiměřenou čistotu	5
	potřebuje pomoc při většině prací nebo se práce v domácnosti neúčastní	0
6. práce kolem domu	provádí samostatně a pravidelně	10
	provede pod dohledem	5
	vyžaduje pomoc, neprovede	0
7. užívání léků	samostatně v určenou dobu správnou dávku, zná názvy léků	10
	užívá, jsou-li připraveny a připomenuty	5
	léky musí být podány druhou osobou	0
8. finance	spravuje samostatně, platí účty, zná příjmy a výdaje	10
	zvládne drobné výdaje, potřebuje pomoc se složitějšími operacemi	5
	neschopen bez pomoci zacházet s penězi	0
Celkové skóre		
Hodnocení stupně závislosti v instrumentálních všedních činnostech		
0–40 bodů – závislý v IADL; 45–75 bodů – částečně závislý v IADL; 80 bodů – nezávislý v IADL		

zaměřujících se na efekt různých léčebných látek schválených pro terapii demence, podaných ve stadiu MCI. Tato variabilita je způsobena především tím, že pacienti s MCI jsou velmi nesourodou skupinou, jednotlivé subtypy mají rozdílné riziko konverze do demence, ve studiích jsou používána různá kritéria pro hodnocení MCI a často jsou zařazováni i jedinci s akcentovanými projevy stárnutí. Zajímavý výsledek přinesla studie s donepezilem a vitamínem E na více než 700 pacientech (12). Studie sice také neprokázala všeobecné snížení konverze do demence v průběhu tříletého sledování v porovnání s vitamínem E či placebem, nicméně u podskupiny pacientů s pozitivním apo E4, který byl vyhodnocen jako významný prediktivní faktor pro konverzi do demence, měl donepezil ochranný vliv na konverzi i po 3 letech sledování. Z toho lze uzavřít, že k designování kvalitní intervenční studie ve stadiu MCI je nutno nejprve lépe definovat rizikové faktory pro konverzi do demence.

Závěr

MCI je užitečnou klinickou jednotkou, kterou je možno diagnostikovat pomocí určitých kritérií stejně jako demenci. Stejně jako demence je i MCI pouze syndrom, který může mít různé výchozí etiologické příčiny. Při určování této diagnózy se spoléháme na výsledky kognitivních testů a hodnocení aktivit běžného denního života, nicméně finální rozhodnutí o diagnóze závisí vždy na globálním zhodnocení lékaře (19). Bližší diagnostika jednotlivých subtypů MCI je zatím spíše záležitostí specializovaných center. Na tyto subtypy MCI se budou zaměřovat lékové studie. S vývojem terapeutických možností budou moci být aplikovány nové léky pacientům s různými formami MCI ještě před rozvinutím demence. Proto je důležité, aby tato klinická jednotka přešla do povědomí specialistů zabývajících se demencemi a byla jimi běžně diagnostikována. Z praktického hlediska můžeme uzavřít, že máme-li před sebou pacienta odpovídajícího kritériím MCI, lze ho informovat o tom, že šance přechodu tohoto syndro-

mu do demence je 10% ze všech případů ročně. Je však také nutno brát v potaz, že malé procento pacientů se může zlepšit a někteří zůstávají stabilní po mnoho let. Tyto pacienti je třeba nadále sledovat, eventuálně je předat do specializovaného centra k další diagnostice a sledování.

Literatura

1. Waldemar G, Dubois B, Emre M, et al. EFNS. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol* 2007; 14(1): 11–26.
2. Galasko D, Hansen LA, Katzman R, et al. Clinical-neuropathological correlations in Alzheimer's disease and related dementias. *Arch Neurol* 1994; 51: 888–895.
3. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56(3): 303–308.
4. Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol* 2001; 58: 1985–1992.
5. Hummelová-Fanfrdlová Z, Rektorová I, Sheardová K, et al. Česká adaptace Addenbrookského kognitivního testu. *Československá psychologie* 2009; 53(4): 376–388.
6. Topinková E, Jiráček R, Kožený J. Krátká neurokognitivní baterie pro screening demence v klinické praxi: Sedmiminutový screeningový test. *Interní medicína pro praxi* 2002; 8: 386–391.
7. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Maryland State Medical Journal* 1965; 14: 61–65.
8. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The gerontologist* 1969; 9: 179–186.
9. Grober E, Buschke H, Crystal H, et al. Screening for dementia by memory testing. *Neurology* 1988; 38: 900–903.
10. Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, et al. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology* 2002; 59: 198–205.
11. Busse A, Guhne U, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology* 2006; 67: 2176–2185.
12. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil in the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005; 352: 2379–2388.
13. Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, et al. CSF biomarkers and incident Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA* 2009; 302(4): 385–393.
14. Hort J, Bartos A, Pirttilä T, Scheltens P. Use of cerebrospinal fluid biomarkers in diagnosis of dementia across Europe. *Eur J Neurol* 2009 Jul 29. [Epub ahead of print].
15. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999; 52: 1397–1403.
16. Petersen RC, Jack CR Jr. Imaging and biomarkers in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 86(4): 438–441.
17. Lopresti BJ, Klunk WE, Mathis CA, et al. Simplified quantification of Pittsburgh Compound B amyloid imaging PET studies: a comparative analysis. *J Nucl Med* 2005; 46(12): 1959–1972.
18. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6(8): 734–746.
19. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine* 2004; 256: 183–194.

MUDr. Kateřina Sheardová

I. neurologická klinika LF MU
FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
ksheard@sendme.cz

