

Dėmesys ir darbinė atmintis sergant Alzheimerio liga, remiantis kompiuterizuotų kognityvinių testų rezultatais

J. Kuzmickienė*

G. Kaubrys**

V. Budrys**

V. Trumpauskaitė***

E. Susekaitė***

*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. *Išvadas.* Dėmesio ir darbinės atminties sutrikimai gali iškreipti bet kurių kitų kognityvinių procesų tyrimų (pavyzdžiui, vertinančių atmintį) rezultatus. Klinikinėje praktikoje naudojami „popieriaus-pieštuko“ testai neretai yra nepakankamai jautrūs, kad būtų galima įvertinti palyginti nedidelius dėmesio ir darbinės atminties sutrikimus. Tikėtina, jog kompiuterizuoti kognityviniai testai yra išsamesni ir patikimesni vertinant dėmesį ir darbinę atmintį.

Pacientai ir tyrimo metodai. Prospektinis tyrimas atliktas 2009 metais VULSK Neurologijos centre. Tyrime dalyvavo 30 AL sergančių pacientų (lengvo ar vidutinio laipsnio demencija) ir 36 kontroliniai asmenys, 40 (61%) moterų, 26 (39%) vyrai, amžiaus vidurkis – $75,8 \pm 5,4$ metų. Visų tiriamųjų kognityvinė būklė įvertinta Protinės būklės mini tyrimu (MMSE), depresija vertinta Yesavage geriatrinės depresijos skale (YGDS). Detaliau kognityvinė funkcija įvertinta naudojant CANTAB (*Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*) kompiuterizuotų testų rinkinio CRT (vertintas dėmesys), PAL ir PRM (trumpalaikė atmintis ir išmokimas), SWM (darbinė atmintis) testus. Statistinei duomenų analizei taikyti Studento t-testas, χ^2 -testas, Pearsono koreliacijos koeficientas.

Rezultatai. MMSE testo rezultatai AL ir kontrolinėje grupėse buvo atitinkamai $20,1 \pm 2,8$ ir $28,2 \pm 1,9$ balo ($p < 0,001$). AL tiriamųjų trumpalaikės regimosios atminties ir išmokimo rodikliai (PAL ir PRM testai) buvo reikšmingai blogesni nei kontrolinėje grupėje ($p < 0,05$). SWM testo rodiklis (tarpinių klaidų skaičius), atspindintis trumpalaikę atmintį, buvo statistiškai patikimai blogesnis AL grupėje ($p < 0,01$), tačiau koreliacijos tarp šio rodiklio ir demencijos gilumo pagal MMSE nenustatyta, $r = -0,0869$ ($p > 0,05$). SWM testo rodikliai, atspindintys darbinę atmintį, tarp grupių reikšmingai nesiskyrė. CRT testo vidutinė teisingo atsako į stimulą trukmė AL grupėje ($552,8 \pm 210,3$ ms) statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo kontrolinės grupės ($522,3 \pm 207,9$ ms; $p = 0,557$). CRT testo teisingų atsakų skaičius patikimai nesiskyrė lyginant AL ($98 \pm 2,2$) ir kontrolinę ($98 \pm 1,9$) grupes ($p = 0,626$). CRT testo vidutinė atsako į stimulą trukmė AL grupėje statistiškai reikšmingai ilgesnė buvo gilesnę demenciją ir ryškesnę depresiją turinčių tiriamųjų.

Išvados. Alzheimerio liga sergančių tiriamųjų regimoji trumpalaikė atmintis ir išmokimas buvo reikšmingai blogesni nei kontrolinės grupės tiriamųjų. Darbinė atmintis ir dėmesys Alzheimerio ligos ir kontrolinėje grupėse nesiskyrė, vertinant paprastų ir labai trumpalaikių procesų rodiklius, ir skyrėsi vertinant rodiklius, atspindinčius sudėtingesnius ir daugiau laiko užimančius dėmesio ir darbinės atminties rodiklius. Depresiskumas turėjo įtakos trumpalaikiams psichomotorinių reakcijų pobūdžio kognityviniams procesams.

Raktažodžiai: Alzheimerio liga, atmintis, darbinė atmintis, dėmesys, kognityvinės funkcijos, CANTAB.

Neurologijos seminarai 2010; 14(46): 242–249

Adresas:

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

Santrumpos: AL – Alzheimerio liga, CRT – Pasirinkimo reakcijos laiko testas (*Choice Reaction Time*), SWM – Erdvinės darbinės atminties testas (*Spatial Working Memory*), PAL – Poruotų asociacijų išmokimo testas (*Paired Associates Learning*), PRM – Figūrų atpažinimo testas (*Pattern Recognition Memory*).

ĮVADAS

Demencija yra sindromas, pasireiškiantis atminties ir kitų kognityvinių funkcijų silpnėjimu, pakankamai ryškiu, kad sutrikdytų paciento kasdienę veiklą. Dažniausia demencijos sindromo priežastis – Alzheimerio liga. Sergant Alzheimerio liga, sutrinka atmintis, erdviniai-konstruktiniai sugebėjimai, atsiranda sunkumų planuojant ir atliekant kasdienes darbus bei užbaigiant pradėtas užduotis. Tradiciškai manoma, kad pirmiausia liga pakenkia temporalinę ir parietalinę smegenų skiltis, ir tik vėliau nukenčia ir frontalinę žievę bei požievinės struktūros, atsakingos už dėmesį ir darbinę atmintį. Atitinkamai, tipiška ankstyva AL kognityvine simptomatika laikomi būtent atminties ir erdviųjų-konstruktinių sugebėjimų sutrikimai [1]. Tačiau kai kurių tyrimų duomenimis, dėmesio sutrikimai gali būti vienu iš ankstyvų Alzheimerio ligą lydinčių kognityvinių sutrikimų, nors šių sutrikimų tyrimų, sergant AL, nėra atlikta labai daug [2–4].

Dėmesys yra būtinas nereikalingai sensorinei informacijai ir nerelevantiškai elgsenai eliminuoti. Dėmesiu yra apribojamas sensorinės informacijos kiekis ir kiti kognityviniai procesai nėra perkraunami [5]. fMRT tyrimai rodo, kad dėmesio funkcijos yra susijusios su smegenų tinklu, apimančių parietalinę, frontalinę ir okcipito-temporalinę žievės sritis [4]. Naudojant fMRT, taip pat buvo bandoma nustatyti smegenų aktyvacijos pakitimus atliekant darbinę atmintį vertinančius testus sergantiesiems AL. Sumažėjusi aktyvacija stebėta prefrontalinėje žievėje, tuo tarpu padidėjęs aktyvumo lygis stebėtas parietalinėje srityje [6].

Dėmesio ir darbinės atminties sutrikimai gali turėti įtakos visų kitų kognityvinių funkcijų tyrimo rezultatams, taip pat ir vertinant atmintį. Jei sutrikęs dėmesys ar darbinė atmintis, visi kiti kognityviniai tyrimai gali duoti nepatikimus rezultatus. Dėmesio sutrikimų gilumo įvertinimas yra svarbus vertinant kitus su AL susijusius kognityvinius sutrikimus: atmintį, vizualines-erdvines funkcijas, kalbą [7]. Kai kurie autoriai siūlo rutiniškai įvertinti dėmesį kognityviniais testais, tiriant AL sergantį pacientą [8]. Kiti teigia, kad, siekiant anksti diagnozuoti AL, prasminga būtų kartu atlikti ir atminties bei dėmesio kognityvinį ištyrimą [3]. Ankstyvas AL diagnozavimas duoda galimybę taikyti simptominių, ar ateityje – ligos eigą modifikuojantį – gydymą, taip sulėtinant paciento kognityvinį blogėjimą, prailginant nepriklausomą funkcionavimą [9]. Dėmesys neurochemiškai nemaža dalimi yra susijęs su acetilcholinu. Tačiau dėmesio funkcijų vertinimas retokai taikomas tiriant gydymo acetilcholinesterazės (AChE) inhibitoriais efektyvumą [10]. Kai kuriose publikacijose daroma išvada, kad aukštesnio lygio selektyvaus dėmesio funkcijų tyrimai yra jautres žymuo, vertinant gydymo AChE inhibitoriais rezultatus [10].

Iš kitos pusės, dėmesys ir darbinė atmintis neretai siejami su vadinamuoju kognityviniu rezervu. Neurobiologinis kognityvinio rezervo pagrindas nėra gerai supastas. Rezervas gali atspindėti sugebėjimo panaudoti alternatyvius neuronų tinklus vietoj pažeistų skirtumus [11]. Kognityvi-

nis rezervas gali funkcionuoti per didesnės ar mažesnės apimties darbinę atmintį, taip modifikuodamas ryšį tarp patomorfolo- ginių pakitimų smegenyse ir demencijos gilumo. Tyrimų rezultatai rodo, kad didesni procesiniai ištekliai (*processing resources*) sumažina ryšį tarp neurofibrilinių tinklelių kiekio ir kognityvinių procesų sutrikimo [11]. Pacientai, turėję didesnį psichomotorinių procesų greitį ir didesnės apimties darbinę atmintį, geriau atliko semantinės atminties ir vizualinių-erdviųjų sugebėjimų užduotis, nepaisant to paties ar net didesnio neurofibrilinių tinklelių kiekio smegenyse. Panašūs rodikliai, tik apimantys ir epizodinę atmintį, gauti ir vertinant amiloidines plokšteles [11].

„Popieriaus-pieštuko“ testai, tokie kaip protinės būklės mini tyrimas (*Mini-Mental State Examination, MMSE*) ar klinikinėje praktikoje naudojamas *Digit Span* testas nėra pakankamai jautrūs ir detalūs, kad patikimai atspindėtų dėmesio ar darbinės atminties būklę. Tiriant AL sergančiųjų regimąjį selektyvų dėmesį kompiuterizuotais testais ir naudojant prisiliesti jautrų ekraną, nustatyta, kad AL sergančiųjų dėmesys buvo prastesnis nei kontrolinių asmenų tiek kiekybiškai (lėtesnis atlikimo greitis), tiek kokybiškai (blogesnis planavimas, didesnis stimulo praleidimų ir perseveracijų skaičius) [12]. Tačiau sergantiesiems AL nerasta aiškaus ryšio tarp paprastos reakcijos laiko ir kitų kognityvinių funkcijų. Autorių nuomone, tai rodo dėmesio funkcijų sudėtingumą ir tai, kad būtent šios sudėtingos dėmesio funkcijos, o ne paprastos reakcijos laikas, nukenčia sergant AL [12]. Taigi, jei psichomotorinių reakcijų greitis ir žemesnio (sensomotorinio) lygio dėmesio procesai ryškiai sutrinka sergant subkortikinėmis demencijomis, tai sergant AL, anksčiau ir ryškiau pažeidžiami aukštesnio lygio, sudėtingesni selektyvaus ir paskirstyto dėmesio procesai [12]. Naudojant CANTAB kompiuterizuotas kognityvinių testų baterijas PAL testą, tiek sergančiųjų AL, tiek sergančiųjų amnestiniu lengvu kognityviniu sutrikimu rezultatai buvo reikšmingai blogesni nei kontrolinės grupės [13]. Tačiau dėmesys ir darbinė atmintis AL sergantiems ligoniams, naudojant CANTAB bateriją, nėra plačiau tyrinėti. Gali būti, kad kompiuterizuoti kognityviniai testai padėtų dėmesį ir darbinę atmintį įvertinti išsamiau, tiksliau ir patikimiau.

DARBO TIKSLAS

Įvertinti ir palyginti sergančiųjų AL ir kontrolinių tiriamųjų dėmesį, darbinę ir trumpalaikę atmintį bei išmokimą ir nustatyti jų ryšį su demencijos gilumu bei depresijos sunkumu.

TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODAI

Tyrimas atliktas Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Neurologijos centre 2009–2010 metais kaip platesnės apimties Alzheimerio ligos tyrimo kompiuteri-

zuotais kognityviniais testais dalis. Gautas Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimas Nr. 158200-12-128-36. Tyrime dalyvavo 66 asmenys: 30 sergančiųjų AL ir 36 kontroliniai. Visų tiriamųjų kognityvinė funkcija įvertinta Protinės būklės mini tyrimu (*Mini-Mental State Examination – MMSE*). Depresija vertinta Yesavage geriatrinės depresijos skale (*Yesavage Geriatric Depression Scale – YGDS*), kur 0–9 balai rodė normalią nuotaiką, 10–19 – lengvą depresiją, 20–30 ryškią depresiją. Kontrolinę grupę sudarė 36 savanoriai, kurie buvo: 1) vyresni nei 65 metų amžiaus, 2) įvertinti pagal MMSE > 25 balų, 3) nesergantys AL, kito tipo demencija ar degeneracinėmis CNS ligomis. Eksperimentinę grupę sudarė 30 VUL Santariškių klinikose tirtų ir gydytų (stacionare ar ambulatoriškai) pacientų, kuriems diagnozuota AL.

Įtraukimo kriterijai:

- diagnozuota kliniškai tikėtina AL, remiantis NINCDS / ADRDA [14] kriterijais ir Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymu [5];
- diagnozė patvirtinta įvertinus pagal Hachinski skalę (įvertinimo balas 4);
- diagnozuota lengva ar lengvo-vidutinio sunkumo demencija (įvertinta 12 ir 23 balais pagal MMSE);
- amžius > 65 metai;
- regėjimas ir klausa yra pakankamai tinkami atlikti testus;
- nėra neurologinės židininės simptomatikos.

Neįtraukimo (atmetimo) kriterijai:

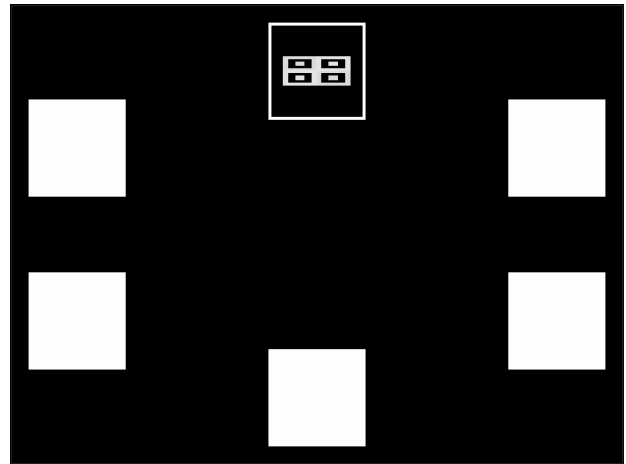
- bent vieno įtraukimo kriterijaus neatitikimas;
- pasireiškusi kito tipo demencija (kraujagyslinė, Lewy kūnelių, fronto-temporalinė, antrinė ir kt.);
- kitos degeneracinės CNS ligos arba kitos pirminės nervų sistemos bei sisteminės ligos, kurios gali bloginti kognityvines funkcijas;
- persirgta galvos smegenų infarktas ar hemoragija.

Instrumentai (testai)

Tiriamųjų kognityvinė funkcija detaliau įvertinta naudojant CANTAB (*Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*) programą. Programai naudotas nešiojamasis kompiuteris su liesti jautriu spalvotu ekranu. Pacientai buvo sodinami priešais kompiuterio ekraną, kad užduočių metu galėtų patogiai liesti monitorių. Naudoti 4 testai, kurie pateikti kaip vienas paskui kitą einančių užduočių rinkinys. Kiekvienas testas sudarytas iš kelių pakopų: reikėjo pabaigti vieną, kad būtų pereinama į kitą. Rinkinį paileiui sudarė šie testai:

Pasirinkimo reakcijos laiko testas (Choice Reaction Time, CRT)

Tai 2 pasirinkimų reakcijos laiko testas, vertinantis tiriamojo dėmesį. Rodyklės formos stimulus rodomas dešinėje arba kairėje ekrano pusėje. Tiriamasis turi kaip įmanoma greičiau paspausti kairįjį mygtuką ant pultelio, jei rodyklė rodoma kairėje ekrano pusėje, ir dešinįjį mygtuką, jei rodyklė pasirodo dešinėje ekrano pusėje. Testą sudaro 24 bandymų stadija, skirta treniruotis, ir dvi įvertinimo sta-



1 pav. Poruotų asociacijų išmokimo (PAL) testo pavyzdys

dijos, kiekviena sudaryta iš 50 bandymų. Vertinta vidutinė atsako į stimulą trukmė (ms) ir visų teisingų bandymų skaičius.

Poruotų asociacijų išmokimo testas (Paired Associates Learning, PAL)

Šis testas skirtas įvertinti trumpalaikę vizualinę atmintį ir naujų dalykų išmokimą. Testo metu ekrane rodomos 6 (paskutinėje stadijoje 8) ratu išdėstytos baltos dėžutės, kurios kas 3 s viena po kitos atsidaro atsitiktine tvarka. Vienoje ar keliose jų (priklauso nuo pakopos) vaizduojama abstrakti figūra (1 pav.).

Pacientui pasakoma įsiminti figūrą ir jos lokalizaciją. Figūra (-os), rodyta (-os) dėžutėje, parodoma (-os) ekrano viduryje, ir paciento paprašoma paliesti tą dėžutę, kurioje ši (-ios) figūra (-os) buvo. Kiekviena stadija turi po 10 bandymų. Jei tiriamasis padaro klaidą, dėžutės vėl atidaromos atsitiktine tvarka, kad pacientui primintų, kur lokalizuotos figūros. Jei tiriamasis suklysta visus 10 kartų, testas baigiamas, jei figūras lokalizuoja teisingai, pereinama į kitą pakopą (figūrų skaičius dėžutėse didėja). Testo metu vertinti: įvykdytų stadijų skaičius, pirmuoju bandymu įvykdytų stadijų skaičius, visų klaidų skaičius bei visų atliktų bandymų skaičius.

Figūrų atpažinimo testas (Pattern Recognition Memory, PRM)

Testo tikslas – įvertinti trumpalaikę vizualinę atpažinimo atmintį. Tiramajam ekrano centre pristatoma 12 abstrakčių figūrų serija po vieną vienu metu. Figūros sudarytos taip, kad jų negalima būtų lengvai apibūdinti žodžiais. Atpažinimo fazės metu tiriamojo prašoma pasirinkti vieną iš dviejų rodomų figūrų, kurių viena yra jau rodyta, o kita – nauja. Šios stadijos metu figūros yra rodomos atvirkštine eilės tvarka, nei kad buvo pristatytos. Šis testas turi du režimus: betarpišką (*immediate*) ir uždelstą (*delayed*). Betarpišką režimą sudarė pirmoji pristatymo fazė, pirmoji atpažinimo fazė ir antroji pristatymo fazė. Tuomet būdavo įterpiamas SWM testas, po kurio sekdamo antroji atpažinimo fazė (PRM uždelstas režimas). Vertinta atskirai betarpiško ir uždelsto režimų vidutinė trukmė iki teisingo sprendimo bei teisingų sprendimų skaičius.

1 lentelė. Demografinė tiriamųjų charakteristika.

	Alzheimerio liga sergančiųjų grupė N = 30	Kontrolinė grupė N = 36	p reikšmė
Amžius (metai) M ± SD	76,9 ± 5,0	74,8 ± 5,5	0,1125
Lytis V / M (%)	12/18 (40/60)	14/22 (39/61)	0,9343
Išsilavinimas (metai) M ± SD	12,3 ± 4,5	12,2 ± 4,9	0,9320
MMSE (balai) M ± SD	20,1 ± 2,8	28,2 ± 1,9	< 0,001
YGDS (balai) M ± SD	9,8 ± 5,9	8,1 ± 5,6	0,2351

Paiškinimai: M ± SD – vidurkis ± standartinis nuokrypis; V/M – vyrai / moterys.

2 lentelė. Poruotų asociacijų išmokimo (*Paired Associates Learning*) ir Figūros atpažinimo (*Pattern Recognition Memory*) testų rodiklių vidurkių reikšmės tiriamųjų grupėse.

Testas	Rodikliai	Alzheimerio liga sergančiųjų grupė	Kontrolinė grupė	p reikšmė
PAL	Įvykdytos stadijos M ± SD <i>Stages completed</i>	5,8 ± 1,1	7,6 ± 0,7	< 0,0001
	Pirmuoju bandymu įvykdytos stadijos M ± SD <i>Stages completed on first trial</i>	3,2 ± 1,3	4,7 ± 1,1	< 0,0001
	Visos klaidos M ± SD <i>Total errors (adjusted)</i> ¹	123,9 ± 37,6	52,3 ± 36,8	< 0,0001
	Visi bandymai M ± SD <i>Total trials (adjusted)</i> ¹	34,7 ± 10,1	21,1 ± 6,7	< 0,0001
PRM	Vidutinė trukmė (ms) iki teisingo sprendimo M ± SD <i>Mean correct latency</i>	6040,4 ± 2612,3	3685,5 ± 1894,2	0,0001
	Teisingų sprendimų skaičius M ± SD <i>Number correct</i>	7,7 ± 1,6	8,8 ± 1,9	< 0,05
	Vidutinė trukmė (ms) iki teisingo sprendimo (uždelstas) M ± SD <i>Mean correct latency (delayed)</i> ²	5668,2 ± 2342,1	2894,8 ± 1368,8	< 0,0001
	Teisingų sprendimų skaičius (uždelstas) M ± SD <i>Number correct (delayed)</i> ²	6,1 ± 1,5	8,4 ± 1,8	< 0,0001

Paiškinimai: M ± SD – vidurkis ± standartinis nuokrypis; PAL – Paired Associates Learning; PRM – Pattern Recognition Memory.

¹Skaičius koreguojamas (*adjusted*), norint sulyginti klaidų / bandymų skaičių asmenų, baigusį visą testą, ir asmenų, kurie suklydo ir testą baigė ankstesnėse stadijose (todėl nekoreguotas šis skaičius buvo mažesnis).

²Pacientas turi atpažinti figūrą po kurio laiko. Tarp figūrų demonstravimo ir jų atpažinimo įterptas SWM (*Spatial Working Memory*) testas.

Erdvinės darbinės atminties testas (*Spatial Working Memory, SWM*)

Tai testas, vertinantis tiriamojo gebėjimą išlaikyti erdvinę informaciją ir manipuluoti atsimintais elementais naudojant darbinę atmintį. Testo pradžioje ekrane vaizduojamos spalvotos dėžutės. Pacientas gali kiekvieną jų atidaryti paliesdamas ją ekrane. Tikslas – rasti dėžutėje mėlyną kvadratėlį, tačiau jis vienu metu gali būti tik vienoje dėžutėje. Radus kvadratėlį, toje pačioje dėžutėje jo nebebus, todėl reikia ieškoti visose likusiose dėžutėse, kurios iki tol buvo tuščios. Taip eliminacijos proceso metu mažėja dėžučių, kuriose galima rasti mėlyną kvadratėlį, skaičius. Kiekvienoje stadijoje dėžučių skaičius didėja. Tyrimo metu vertinamas tarpinių klaidų (kai grįžtama į dėžutę, kurioje kvadratėlis jau buvo rastas) skaičius, vidinių klaidų (kurių metu grįžtama į dėžutę, kurią tik rasta tuščia) skaičius, dvigubų klaidų (kurios gali būti ir within, ir tarpinės klaidos) skaičius.

Statistinis duomenų apdorojimas

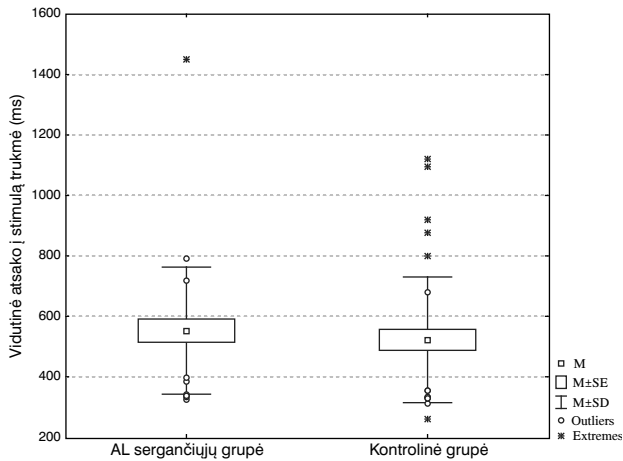
Apskaičiuoti kiekybinių duomenų aritmetiniai vidurkiai bei standartiniai nuokrypiai ir kokybinių duomenų procen-

tinė išraiška. Grupės palygintos taikant Studento t-testą kiekybiniais bei ² ar Fisherio testą kategoriniams duomenims. Skirtumas tarp grupių laikytas statistiškai reikšmingu, kai $p < 0,05$. Duomenų priklausomybei įvertinti naudotas Pearsono koreliacijos koeficientas.

REZULTATAI

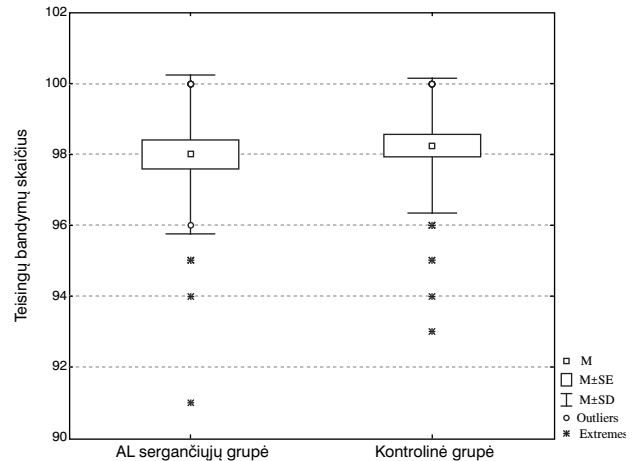
Išanalizuoti 66 tyrime dalyvavusių asmenų duomenys: 30 jų sirgo lengvo ir vidutinio laipsnio AL, 36 neturėjo atminties sutrikimų (kontrolinė grupė). Abi grupės statistiškai patikimai buvo panašios pagal lytį, išsilavinimo trukmę, amžių, depresijos išreikštumą (1 lentelė).

Vidutinis tyrime dalyvavusių asmenų amžius buvo 75,8 ± 5,4 metų. Tyrime dalyvavo 26 vyrai ir 40 moterų (atitinkamai 39% ir 61%). Vidutiniškai visų tyrime dalyvavusių asmenų išsilavinimo trukmė buvo 12,2 ± 4,7 metų, o depresijos išreikštumas Yesavage geriatrinės depresijos skalės balais – vidutiniškai 8,8 ± 5,7 (normali nuotaika). Kontrolinė ir Alzheimerio liga (AL) sergančių asmenų



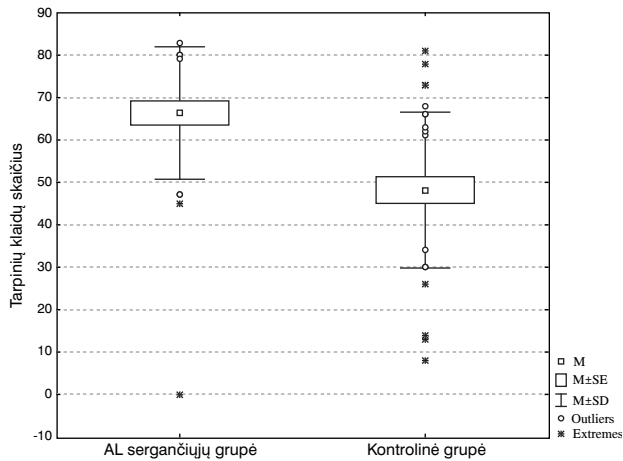
2 pav. CRT testo vidutinės atsako į stimulą trukmės reikšmių pasiskirstymas tiriamųjų grupėse

Paaiškinimai: CRT – pasirinkimo reakcijos laikas (*Choice Reaction Time*); AL – Alzheimerio liga; M – vidurkis; SE – standartinė paklaida; SD – standartinis nuokrypis; outliers – užribinės reikšmės; extremes – kraštutinės reikšmės.



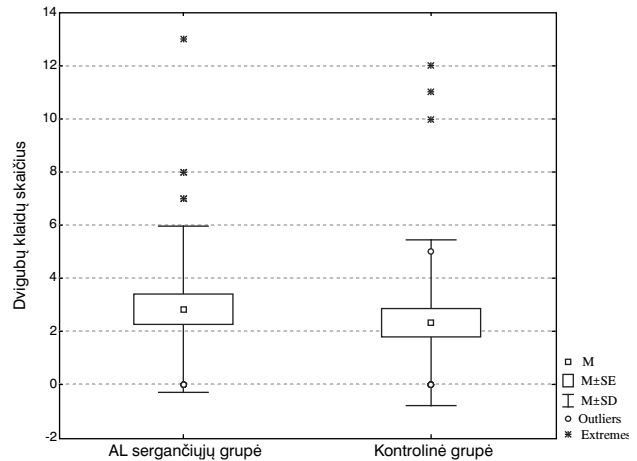
3 pav. CRT testo visų teisingų bandymų skaičiaus pasiskirstymas tiriamųjų grupėse

Paaiškinimai: CRT – pasirinkimo reakcijos laikas (*Choice Reaction Time*); AL – Alzheimerio liga; M – vidurkis; SE – standartinė paklaida; SD – standartinis nuokrypis; outliers – užribinės reikšmės; extremes – kraštutinės reikšmės



4 pav. SWM testo tarpinių klaidų (*between errors*) skaičiaus pasiskirstymas tiriamųjų grupėse

Paaiškinimai: SWM – erdvinė darbinė atmintis (*Spatial Working Memory*); AL – Alzheimerio liga; M – vidurkis; SE – standartinė paklaida; SD – standartinis nuokrypis; outliers – užribinės reikšmės; extremes – kraštutinės reikšmės



5 pav. SWM testo dvigubų klaidų (*double errors*) skaičiaus pasiskirstymas tiriamųjų grupėse

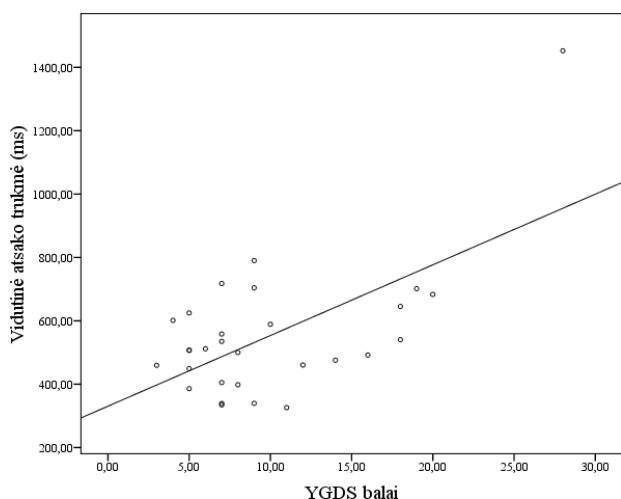
Paaiškinimai: SWM – erdvinė darbinė atmintis (*Spatial Working Memory*), AL – Alzheimerio liga; M – vidurkis; SE – standartinė paklaida; SD – standartinis nuokrypis; outliers – užribinės reikšmės; extremes – kraštutinės reikšmės.

grupės statistškai reikšmingai skyrėsi tik pagal MMSE reikšmę – demencija sergančių tiriamųjų maksimali reikšmė buvo balu mažesnė už minimalią kontrolinių tiriamųjų reikšmę.

2 lentelėje matyti, jog trumpalaikė atmintis ir naujų dalykų išmokimas buvo statistškai reikšmingai geresni kontrolinėje grupėje, lyginant ją su AL grupe. Visų vertintų PAL ir PRM testo rodiklių reikšmės AL tiriamųjų buvo blogesnės nei kontrolinių tiriamųjų.

CRT testo vidutinė atsako į stimulą trukmė (nuo stimulo pasirodymo iki mygtuko paspaudimo) statistškai reikšmingai nesiskyrė, lyginant AL ir kontrolinę grupes (atitinkamai $552,8 \pm 210,3$ ms ir $522,3 \pm 207,9$ ms, $p = 0,557$) (2 pav.). Šio testo teisingų bandymų skaičiaus (bandymai, kurių rezultatas buvo teisingas) vidurkis tiriamųjų grupėse taip pat statistškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,626$) (3 pav.).

4 paveikslėlyje matyti, jog SWM testo bendras tarpinių klaidų (atvejai, kai tiriamasis grįžta į dėžutę, kurioje figūra jau buvo rasta) skaičius AL grupėje buvo statistškai reikšmingai didesnis nei kontrolinėje tiriamųjų grupėje (atitinkamai $66,4 \pm 15,6$ ir $48,2 \pm 18,4$; $p = 0,0001$). AL tiriamieji, lyginant su kontroline grupe, tarpinių klaidų darė daugiau ir SWM testo 4 dėžučių (atitinkamai $5,9 \pm 3,2$ ir $3,2 \pm 2,6$; $p < 0,001$), 6 dėžučių (atitinkamai $21,0 \pm 6,9$ ir $15,2 \pm 8,3$; $p = 0,003$) bei 8 dėžučių (atitinkamai $39,5 \pm 10,2$ ir $29,9 \pm 11,4$; $p < 0,001$) stadijose. SWM testo vidinių klaidų (klaidos, kurių metu tiriamasis grįžta į dėžutę, kurią ką tik rado tuščią) skaičius, lyginant kontrolinę ir AL grupes, reikšmingai nesiskyrė (atitinkamai $4,1 \pm 3,8$ ir $4,7 \pm 3,9$; $p = 0,5$). Statistiškai patikimo skirtumo nestebėta ir lyginant šio testo dvigubų klaidų (klaidos, kurias galima traktuoti ir kaip tarpines, ir kaip vidines



6 pav. AL grupės tiriamųjų CRT testo vidutinės atsako į stimulą trukmės priklausomybė nuo depresijos gilumo

klaidas) skaičiaus pasiskirstymą tiriamųjų grupėse ($p = 0,5$) (5 pav.).

Nustatyta vidutinio stiprumo teigiama koreliacija tarp depresijos gilumo ir CRT testo vidutinės atsako į stimulą trukmės AL grupėje ($r = 0,617$; $p < 0,0001$) (6 pav.). SWM testo bendrų tarpinių klaidų skaičius kontrolinėje grupėje statistiškai reikšmingai koreliavo su depresijos gilumu ($r = 0,435$; $p < 0,01$), koreliacija stebėta ir 4, 6 bei 8 dėžučių stadijose. Taip pat AL grupėje stebėta neigiama vidutinio stiprumo koreliacija tarp demencijos gilumo, išreikšto MMSE balais, ir CRT testo vidutinės atsako į stimulą trukmės ($r = -0,635$; $p < 0,0001$) – gilėjant demencijai, vidutinė atsako į stimulą trukmė ilgėjo.

REZULTATŲ APTARIMAS

Vertinant tiriamuosius epizodinės atminties testais (PAL ir PRM), gauti rezultatai, kurių galima buvo tikėtis – 2 lentelėje matyti, jog trumpalaikė atmintis ir naujos informacijos išmokimas buvo reikšmingai geresni kontrolinėje grupėje, lyginant ją su AL grupe. Visų vertintų PAL ir PRM testo rodiklių reikšmės AL tiriamųjų buvo blogesnės nei kontrolinių tiriamųjų.

Dėmesio defektai, sergant AL, atsiranda dėl frontalinės ir parietalinės asociacinės žievės pažeidimų ir pablogėjusios cholinerginės funkcijos [7]. Ligai progresuojant, dėmesio sutrikimai gilėja. Literatūros duomenimis, dėmesio sutrikimai geriau pastebimi atliekant sudėtingesnes ar daugiau pastangų (koncentracijos) reikalaujančias užduotis [7]. Mūsų tyrime gauti rezultatai atitinka šiuos kitų tyrėjų gautus rezultatus – CRT testo vidutinė atsako į stimulą trukmė (nuo stimulo pasirodymo iki mygtuko paspaudimo) statistiškai reikšmingai nesiskyrė lyginant AL ir kontrolinę grupes (atitinkamai $552,8 \pm 210,3$ ms ir $522,3 \pm 207,9$ ms, $p = 0,557$) (2 pav.). Taip pat ir CRT testo teisingų atsakymų skaičiaus (bandymai, kurių rezultatas buvo teisingas) vidurkis tiriamųjų grupėse taip pat statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,626$) (3 pav.).

Analizuojant SWM testo duomenis, stebėtas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp tarpinių (*between errors*) klaidų (bendrų, 4, 6 ir 8 dėžučių stadijose) skaičiaus AL sergančių tiriamųjų ir kontrolinių tiriamųjų grupėse, tačiau šis skirtumas nestebėtas tarp vidinių (*within errors*) ir dvigubų (*double errors*) klaidų skaičiaus. Vienas iš galimų šio rezultato paaiškinimų yra susijęs su tikėtiniu trumpalaikės atminties dalyvavimu atliekant SWM testą, bet trumpalaikės epizodinės atminties sutrikimas gali turėti įtakos tik tarpinių klaidų skaičiui, kadangi tarpinė klaida gaunama neteisingai atlikus du veiksmus, tarp kurių yra keliolikos ar kelių dešimčių sekundžių laiko tarpas. Tuo tarpu vidinės ir dvigubos klaidos fiksuojamos, kai neteisingi veiksmai atliekami kelių sekundžių laikotarpiu ir trumpalaikės epizodinės atminties sutrikimai jiems neturėtų daryti įtakos, t. y. šios klaidos atspindi tik dėmesio ir darbinės atminties procesus, kurių sutrikimai nėra tokie išreikšti sergant ankstyva Alzheimerio liga. Tikėtina, kad dėl nesutrikusios darbinės atminties vidinių ir dvigubų klaidų Alzheimerio liga sergantys tiriamieji padarė ne daugiau nei sveiki asmenys. Tuo tarpu dėl sutrikusios trumpalaikės atminties (ilgesnė už darbinę), kurios reikėjo norint išvengti tarpinių klaidų, Alzheimerio liga sergančių asmenų šių klaidų skaičius buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei kontrolinių tiriamųjų. Tai vienas iš galimų paaiškinimų, kodėl SWM testo bendras tarpinių klaidų (atvejai, kai tiriamasis grįžta į dėžutę, kurioje figūra jau buvo kada nors rasta) skaičius AL grupėje buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei kontrolinėje tiriamųjų grupėje (atitinkamai $66,4 \pm 15,6$ ir $48,2 \pm 18,4$; $p = 0,0001$) (4 pav.). Tokie patys rezultatai gauti vertinant tarpines klaidas įvairaus sudėtingumo SWM testo užduočių atlikimo metu – AL tiriamieji, lyginant su kontroline grupe, tarpinių klaidų patikimai daugiau darė ir SWM testo 4 dėžučių (atitinkamai $5,9 \pm 3,2$ ir $3,2 \pm 2,6$; $p < 0,001$), 6 dėžučių (atitinkamai $21,0 \pm 6,9$ ir $15,2 \pm 8,3$; $p = 0,003$) bei 8 dėžučių (atitinkamai $39,5 \pm 10,2$ ir $29,9 \pm 11,4$; $p < 0,001$) testuose. SWM testo vidinių klaidų (klaidos, kurių metu tiriamasis grįžta į dėžutę, kurią ką tik rado tuščią) skaičius, lyginant kontrolinę ir AL grupes, reikšmingai nesiskyrė (atitinkamai $4,1 \pm 3,8$ ir $4,7 \pm 3,9$; $p = 0,5$). Patikimo skirtumo nenustatyta ir lyginant SWM testo dvigubų klaidų (klaidos, kurias galima traktuoti ir kaip tarpines, ir kaip vidines) skaičiaus pasiskirstymą tiriamųjų grupėse ($p = 0,5$) (5 pav.).

Galimas ir kitas disocijuotų SWM testo rezultatų paaiškinimas. Dėmesys nėra vienalytė funkcija. Nustatyta, kad, sergant AL, labiausiai sutrinka dėmesio paskirstymas (*divided attention*) ir selektyvus dėmesys (*selective attention*) [7]. Kito tyrimo rezultatai rodo, kad pacientams, sergantiems AL, nustatyti išreikšti trijų dėmesio kontrolės procesų: paskirstymo, dėmesio manipuliacijos sugebėjimų, slopinimo (*inhibition*), sutrikimai [16]. Dar vienas tyrimas parodė ryškiai sutrikusį AL pacientų sugebėjimą paskirstyti dėmesį dviem vienu metu vykdomoms užduotims [17]. Šie rezultatai vertinami kaip įrodymas, kad, sergant AL, sutrinka sugebėjimas paskirstyti kognityvinius išteklius [17]. Kai kurie autoriai nurodo, kad, sergant AL, labai anksti sutrinka „dvigubų“ užduočių (*dual task*) atlikimas,

taip pat aktyvaus stimulo slopinimo (*inhibition*) funkcija [9]. Šių autorių nuomone, labai ankstyvos AL atveju sutrinka ne tiek visuminė (globalinė) darbinė atmintis ir dėmesys, kiek randami labai specifiniai inhibicijos proceso sutrikimai [9]. Remiantis dar vieno plataus įvairių dėmesio aspektų tyrimo rezultatais, ryškiausi sutrikimai nustatyti atsako slopinimo ir dėmesio perkėlimo greičio užduotyse [18]. Buvo nustatytas stiprus ryšys su epizodine, bet daug menkesnis – su semantine atmintimi [18]. Iš kitos pusės, 40% šiame tyrime tirtų AL pacientų jau turėjo epizodinės atminties sutrikimų, bet jiems dar nebuvo nustatyta dėmesio sutrikimų, iš ko autoriai daro išvadą, kad amnestinis sindromas, kaip ir įprasta manyti, yra ankstyviausias AL kognityvinis pasireiškimas [18]. Anksčiau atlikti tyrimai rodo, kad pasirinkimo reakcijos laikas ir sugebėjimas išlaikyti dėmesį (budrumas) sergantiesiems AL pablogėja mažiau nei selektyvus ir paskirstytas dėmesys [8]. Galima manyti, kad SWM testo rezultatų skirtumai, vertinant tarpines ir vidines bei dvigubas klaidas, atspindi skirtingų dėmesio rūšių sutrikimus (ar išlikimą) sergant AL. Siekiant atsakyti, kuri iš pateiktų hipotezių teisinga, tai yra ar nustatyti SWM testo rezultatų skirtumai aiškintini epizodinės trumpalaikės atminties dalyvavimu, ar atskirų dėmesio rūšių skirtingo lygio pablogėjimu, reikia tolesnių ir detalesnių tyrimų.

Atliekant tyrimą, pastebėta, kad pasirinkimo reakcijos laikas turėjo ryšį ne tik su sudėtingesniais kognityviniais procesais ar bendru demencijos gilumu, bet ir su depresijos išreikštumu, vertintu pagal YGDS skalę. Kaip jau minėta, nustatyta vidutinio stiprumo teigiama koreliacija tarp depresijos gilumo ir CRT testo vidutinės atsako į stimulą trukmės AL grupėje ($r = 0,617$; $p < 0,0001$) (6 pav.). AL grupėje stebėta neigiama vidutinio stiprumo koreliacija tarp demencijos gilumo, išreikšto MMSE balais, ir CRT testo vidutinės atsako į stimulą trukmės ($r = -0,635$; $p < 0,0001$) – esant didesniai demencijos gilumui, pasirinkimo reakcijos laikas turėjo tendenciją ilgėti. Šie duomenys dar kartą patvirtina, kad, vertinant kognityvinių užduočių, kurias atliekant fiksuojamas laikas, rezultatus, būtina atsižvelgti (ar kiekybiškai įvertinti) ir į tiriamojo emocinę būklę.

IŠVADOS

1. Alzheimerio liga sergančių tiriamųjų regimoji trumpalaikė atmintis ir išmokimas buvo reikšmingai blogesni nei kontrolinės grupės tiriamųjų.
2. Darbinė atmintis ir dėmesys Alzheimerio ligos ir kontrolinėje grupėse nesiskyrė, vertinant paprastų ir labai trumpalaikių procesų rodiklius, ir skyrėsi vertinant rodiklius, atspindinčius sudėtingesnius ir daugiau laiko užimančius dėmesio ir darbinės atminties rodiklius.
3. Depresiškas turėjo įtakos trumpalaikiams psichomotorinių reakcijų pobūdžio kognityviniams procesams.

Gauta:
2010 05 24

Priimta spaudai:
2010 08 12

Literatūra

1. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. Eur J Neurol 2010; [Epub ahead of print].
2. Silveri MC, Reali G, Jenner C, Puopolo M. Attention and memory in the preclinical stage of dementia. J Geriatr Psychiatry Neurol 2007; 20(2): 67–75.
3. Alescio-Lautier B, Michel BF, Herrera C, et al. Visual and visuospatial short-term memory in mild cognitive impairment and Alzheimer disease: role of attention. Neuropsychologia 2007; 45(8): 1948–60.
4. Hao J, Li K, Li K, et al. Visual attention deficits in Alzheimer's disease: an fMRI study. Neurosci Lett 2005; 385(1): 18–23.
5. Vecera SP, Rizzo M. Spatial attention: normal processes and their breakdown. Neurol Clin 2003; 21(3): 575–607.
6. Lim HK, Juh R, Pae CU, et al. Altered verbal working memory process in patients with Alzheimer's disease: an fMRI investigation. Neuropsychobiology 2008; 57(4): 181–7.
7. Foldi NS, Lobosco JJ, Schaefer LA. The effect of attentional dysfunction in Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. Semin Speech Lang 2002; 23(2): 139–50.
8. McGuinness B, Barrett SL, Craig D, et al. Attention deficits in Alzheimer's disease and vascular dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81(2): 157–9.
9. Toepper M, Beblo T, Thomas C, et al. Early detection of Alzheimer's disease: a new working memory paradigm. Int J Geriatr Psychiatry 2008; 23(3): 272–8.
10. Foldi NS, White RE, Schaefer LA. Detecting effects of donepezil on visual selective attention using signal detection parameters in Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 2005; 20(5): 485–8.
11. Boyle PA, Wilson RS, Schneider JA, et al. Processing resources reduce the effect of Alzheimer pathology on other cognitive systems. Neurology 2008; 70(17): 1534–42.
12. Pignatti R, Rabuffetti M, Imbornone E, et al. Specific impairments of selective attention in mild Alzheimer's disease. J Clin Exp Neuropsychol 2005; 27(4): 436–48.
13. Egerhazi A, Berecz R, Bartok E, et al. Automated Neuropsychological Test Battery (CANTAB) in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2007; 31(3): 746–51.
14. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology 1984; 34: 939–44.
15. LR SA ministro 2000 m. liepos 4 d. įsakymas Nr. 382 „Dėl Alzheimerio ligos diagnozavimo ir gydymo metodų bei Alzheimerio ligos diagnostinių kriterijų patvirtinimo“.
16. Belleville S, Chertkow H, Gauthier S. Working memory and control of attention in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Neuropsychology 2007; 21(4): 458–69.
17. Sebastian MV, Menor J, Elosua MR. Attentional dysfunction of the central executive in AD: evidence from dual task and perseveration errors. Cortex 2006; 42(7): 1015–20.
18. Perry RJ, Watson P, Hodges JR. The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: relationship to episodic and semantic memory impairment. Neuropsychologia 2000; 38(3): 252–71.

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

ATTENTION AND WORKING MEMORY IN PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE ACCORDING TO COMPUTERIZED COGNITIVE TEST RESULTS

Summary

Background. Disorders of attention and working memory may invalidate results of any other cognitive tests (such as assessing memory) in Alzheimer's disease (AD). As tests used in clinical practice are of limited power, possibly computerized cognitive tests are more detailed and reliable when assessing attention and working memory.

Materials and methods: A prospective research was made in 2009–2010 at Vilnius University Hospital Santariškių Klinikos, Center of Neurology. 30 patients with AD (mild or moderate) and 36 control subjects participated in our trial; 40 (61%) were women, 26 (39%) – men, mean age 75.8 ± 5.4 years. All subjects were tested with MMSE to evaluate dementia severity and Yesavage Geriatric Depression Scale (YGDS) to evaluate depression. Cognitive functions in detail were assessed using CRT (to evaluate attention), PAL and PRM (short-term memory and learning), and SWM (working memory) tests from CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) computerized test battery. Statistical analysis was made using Student t-test, χ^2 test, and Pearson correlation coefficient.

Results: MMSE results in AD and control groups were respectively 20.1 ± 2.8 and 28.2 ± 1.9 points ($p < 0.001$). Values of short-term working memory and learning (PAL and PRM tests) in AD patients were significantly worse than in control group ($p < 0.05$). SWM test value (between errors) representing short-term memory was significantly worse in AD group ($p < 0.01$), however no correlation was found between this value and severity of dementia according to MMSE, $r = -0.08$ ($p > 0.05$). Values of SWM test representing working memory did not differ between groups. Mean correct latency of CRT test in AD group (552.8 ± 210.3 ms) did not differ significantly from control group (522.3 ± 207.9 ms), ($p = 0.557$). Total correct trials of CRT test did not differ comparing AD (98 ± 2.2) and control (98 ± 1.9) groups, ($p = 0.626$). There was a significant correlation between mean correct latency of CRT test and the severity of dementia and depression in AD subjects.

Conclusions: Visual short-term memory and learning in AD patients were significantly worse than in control group. Working memory and attention did not differ between groups when evaluating simple and very short-term aspects of attention and working memory but was worse in Alzheimer's disease group when comparing indicators of more complex aspects of attention and working memory. Depression did influence short-termed psychomotor cognitive processes.

Keywords: Alzheimer's disease, memory, working memory, attention, cognitive functions, CANTAB.