

Praca oryginalna
Original paper

ALINA BORKOWSKA¹, MARZENA ZIÓŁKOWSKA-KOCHAN², WIKTOR DRÓZDŹ¹

Piracetam w leczeniu Łagodnych Zaburzeń Poznawczych (Mild Cognitive Impairment – MCI) oraz chorobie Alzheimerera

Piracetam in the treatment of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease

¹Zakład Neuropsychologii Klinicznej UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

²Katedra i Zakład Neurofizjologii UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

STRESZCZENIE

Cel: Celem pracy była ocena funkcji poznawczych u chorych z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (MCI) i u chorych na chorobę Alzheimerera leczonych piracetamem w dawce 2400 mg/dobę i 4800 mg/dobę przez sześć miesięcy.

Metoda: Badaniem objęto 20 osób z MCI, 21 osób z chorobą Alzheimerera oraz u 20 osób zdrowych, dobranych pod względem płci, wieku i wykształcenia do osób chorych. W celu wykluczenia depresji zastosowano 17-itemową skalę depresji Hamiltona, a do oceny nasilenia globalnych zaburzeń poznawczych skalę Mini Mental State Examination (MMSE). Do oceny neuropsychologicznej użyto testu fluencji słownej, testu zegara i testu powtarzania cyfr wprost i wstak.

Wyniki: Osoby z rozpoznaniem MCI i choroby Alzheimerera we wszystkich testach oceniających funkcje poznawcze uzyskały wyniki istotnie gorsze, w porównaniu z osobami zdrowymi. Chorzy z MCI uzyskali wyniki lepsze, niż osoby z chorobą Alzheimerera, poza testem powtarzania cyfr wstak. W grupie osób z MCI wykonanie testów neuropsychologicznych było istotnie lepsze, kiedy dawka piracetamu wynosiła 4800 mg/dobę, w porównaniu z dawką 2400 mg/dobę. Wyższa dawka piracetamu korelowała z lepszym wykonaniem wszystkich testów w grupie chorych z MCI, w grupie chorych z chorobą Alzheimerera korelacja taka wystąpiła z wynikiem MMSE oraz z testem fluencji słownej.

Wnioski: W MCI stwierdzono istotne zaburzenia funkcji poznawczych, zaś w zakresie pamięci operacyjnej – na poziomie podobnym jak w chorobie Alzheimerera. Piracetam może być jedną z opcji terapeutycznych, mających istotne znaczenie dla poprawy funkcji poznawczych w MCI, szczególnie w wyższej dawce terapeutycznej.

SUMMARY

Aim: The purpose of the study was an assessment of cognitive functions in patients with Mild Cognitive Impairment (MCI) and Alzheimer Disease (AD) treated with piracetam in doses 2400 mg a day or 4800 mg a day for six months.

Methods: Twenty MCI patients, 21 patients with AD and 20 healthy persons matched for gender, age and education were recruited. The Hamilton Depression Scale, 17-item version, was applied to control for depression. Mini Mental State Examination (MMSE) assisted as a measure of global cognitive functioning. Neuropsychological assessment was done with the Verbal Fluency Test, the Clock Drawing Test and the Digit Span Test (forward and backward).

Results: MCI patients and AD patients performed significantly worse than control subjects on all cognitive tests. MCI patients had better results on all cognitive tests, except for backward digit span, as compared to AD patients. The neuropsychological performance of MCI patients was significantly better in those treated with daily dose of piracetam 4800 mg in comparison to those treated with 2400 mg of piracetam daily. Higher dose of piracetam correlated with better performance on all cognitive tests in patients with MCI and in AD patients such correlation was present with the MMSE score and with results of the Verbal Fluency Test. Conclusions. Significant cognitive dysfunctions in MCI patients were observed. Working memory deficits in MCI patients are similar to the deficits in AD patients. Piracetam may be one of the therapeutic options in ameliorating cognitive abnormalities in MCI patients particularly in higher daily doses.

Słowa kluczowe: piracetam, łagodne zaburzenia poznawcze (MCI), choroba Alzheimerera, dysfunkcje poznawcze, testy neuropsychologiczne
Key words: piracetam, mild cognitive impairment (MCI), Alzheimer's disease, cognitive dysfunctions, neuropsychological tests

WSTĘP

Łagodne zaburzenia poznawcze (tzw. *Mild Cognitive Impairment – MCI*) jest to większe niż przeciętne związane z wiekiem osłabienie funkcji poznawczych, charakterystyczne dla stanu pomiędzy normą, a otępieniem. Rozpowszechnienie MCI w populacji osób powyżej 60 rż szacuje się na 15-30%, natomiast otępienie występuje u 8-11% osób. Wyniki badań wskazują, że u osób z rozpoznaniem MCI w ciągu roku u średnio 10-15% przypadków dochodzi do pełnoobjawowego otępienia, natomiast wśród osób z populacji ogólnej otępienie rozwija się u 1-2%. Po 5 latach obserwacji nawet u 50% osób z MCI stwierdza się otępienie, przeważnie chorobę Alzheimera (Derix, 2007; Petersen, 2001).

W ostatnim czasie badania koncentrują się więc na poszukiwaniu predyktorów otępienia. W nielicznych jak dotychczas badaniach wskazuje się na znaczenie dysfunkcji neuropsychologicznych, jako potencjalnych markerów zapowiadających deteriorację kognitywną i rozwój otępienia. Dierckx i wsp. (2007) wykazali np., że takim czynnikiem różnicującym postać progresywną od nieprogresywnej MCI mogą być zaburzenia pamięci – odtwarzania bezpośredniego. Zwraca się również uwagę, że predyktorami wystąpienia otępienia u osób z MCI mogą być zaburzenia szybkości przetwarzania informacji, pamięci i funkcji wykonawczych, szczególnie u chorych, którzy poza osłabieniem pamięci prezentują dysfunkcje poznawcze w innych obszarach. Prawdopodobnie też objawy zaburzeń czołowo-skroniowych u chorych z MCI stanowią czynnik prognostyczny rozwoju tępienia (Nelson i O'Connor, 2008; Petersen i Negash, 2008; Tabert i wsp., 2006; Blackert i wsp., 2007; Blazer i wsp., 2007). Podobnie depresja może stanowić czynnik ryzyka progresji dysfunkcji poznawczych w MCI.

Coraz częściej podejmuje się próby leczenia dysfunkcji poznawczych w MCI, co może zapobiegać szybkiej deterioracji kognitywnej. Jak dotychczas nie istnieją jednakże rekomendacje dotyczące leczenia farmakologicznego MCI, co wynika ze znacznej heterogenności tej grupy zaburzeń oraz braku dowodów skuteczności takich form terapii. Nie stwierdzono jednoznacznie, aby stosowanie inhibitorów cholinestrazy redukowało ryzyko progresji zmian z MCI do poziomu choroby Alzheimera (Portet i wsp., 2006; Petersen i wsp., 2006; Sobów i Kłoszewska, 2007). Natomiast w badaniu, w którym oceniano skuteczność donepezylu, w porównaniu z placebo, w zmniejszeniu ryzyka rozwoju choroby Alzheimera u osób z MCI okazało się, że w ciągu 3 lat obserwacji lek był istotnie lepszy niż placebo tylko u nosicieli allelu ApoE4 (Petersen i wsp., 2005).

Prawdopodobnie u osób z MCI istotne znaczenie mogą mieć leki poprawiające czynność układu krążenia mózgowego, w tym leki nootropowe. Jednym z takich leków jest piracetam, prekursor grupy leków nootropowych, wpływających na mechanizmy integracyjne OUN. Wykazano korzystne działanie tego leku na zaburzenia pamięci i procesów uczenia się, a także zwiększanie odporności komórek nerwowych na hipoksję, działanie ochronne mózgu przed szkodliwymi czynnikami natury chemicznej i fizycznej. Lek ten – co jest istotne z punktu widzenia funkcji poznawczych – nie powoduje sedacji i nie upośledza funkcji psychomotorycznych. Piracetam może poprawiać funkcjonowanie komórek nerwowych oraz ma korzystny wpływ na perfuzję mózgu. Wykazano także jego działanie neuroprotektoryjne oraz korzystny wpływ na płynność błon komórkowych neuronów. Poprawa funkcji poznawczych może się natomiast wiązać z jego oddziaływaniem na układy neuroprzekaźnikowe związane ze sprawnością funkcji poznawczych, zwłaszcza na neuroprzekaźnictwo cholinergiczne i glutaminergiczne (Winnicka i wsp., 2005; Winblad, 2005).

Celem niniejszej pracy była ocena wpływu piracetamu na funkcje poznawcze u chorych z amnestyczną postacią MCI oraz u pacjentów z chorobą Alzheimera.

OSOBY BADANE

Grupę badaną stanowiło 20 osób z rozpoznaniem Łagodnych Zaburzeń Poznawczych (*Mild Cognitive Impairment, MCI*), 15 mężczyzn i 5 kobiet, w wieku 58-72 lata (średnia wieku $66,0 \pm 9,8$ lat). Osoby te leczone były piracetamem w dawce 2400 lub 4800 mg/dobę przez co najmniej 6 miesięcy. Rozpoznanie MCI postawiono zgodnie z kryteriami diagnostycznymi zaproponowanymi przez American Academy of Neurology (Petersen, 2001). Wszystkie osoby badane zgłaszały istotne pogorszenie funkcji poznawczych, szczególnie pamięci, w ciągu ostatniego roku, co potwierdzone zostało przez osobę najbliższą, która miała okazję obserwować chorego w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Wykształcenie badanych osób liczone w latach nauki wynosiło 8-18 lat (średnio $14,1 \pm 3,0$ lat).

Przyjęto następujące kryteria rozpoznania MCI:

1. Odczuwane przez pacjenta osłabienie pamięci, potwierdzone przez inną osobę.
2. Stwierdzone osłabienie pamięci w standardowym teście większe niż przewidują to normy wiekowe.
3. Zachowane ogólne funkcje myślenia i wnioskowania.
4. Zachowana normalna aktywność dzienna.

Rozpoznanie postawione było przez lekarza neurologa i zobiektywizowane zostało badaniem neuropsychologicznym. Zakwalifikowano osoby, które w teście MMSE uzyskały wynik w granicach 24-27 punktów (średnio $24,3 \pm 1,2$).

W skład drugiej grupy badanej weszło 21 osób z chorobą Alzheimerera, 14 mężczyzn i 7 kobiet, w wieku 56-74 lata (średnia wieku $69,6 \pm 11$ lat), leczonych przez co najmniej 6 miesięcy donepezilem w dawce 10 mg oraz piracetamem w dawce 2400 lub 4800 mg/dobę. Wykształcenie osób badanych trwało przez 8-18 lat (średnio $14,3 \pm 5,2$).

Jako grupę kontrolną zbadano 20 osób zdrowych, 13 mężczyzn i 7 kobiet w wieku 51-75 lat, średnia wieku $68,7 \pm 7,0$ lat. Wykształcenie osób z grupy kontrolnej wynosiło 10-16 lat (średnio $14,7 \pm 3,8$) lat. Osoby te nie wykazywały zaburzeń poznawczych, nie chorowały na poważne choroby somatyczne, psychiczne i nie nadużywały alkoholu.

METODY BADAŃ

W celu wykluczenia zaburzeń depresyjnych zastosowano 17-itemową skalę depresji Hamiltona. Badanie funkcji poznawczych przeprowadzono przy użyciu następujących testów neuropsychologicznych:

1) Skali Mini-Mental State Examination do oceny ogólnej sprawności funkcji poznawczych.

2) Test Zegara oceniający stopień zaburzeń funkcji przestrzennych w chorobach otępiennych, który jest często używany jako jeden z testów przesiewowych w otępieniu.

3) Test Fluencji Słownej (FAS) wersja literowa – do oceny sprawności funkcji werbalnych.

4) Test powtarzania cyfr wprost – do oceny sprawności pamięci bezpośredniej oraz wspak – do oceny werbalnej pamięci operacyjnej.

WYNIKI

W tabeli 1. przedstawiono charakterystykę osób z rozpoznaniem MCI, choroby Alzheimerera i grupy kontrolnej osób zdrowych.

Jak wynika z tabeli 1., badani chorzy nie różnili się istotnie pod względem płci, wieku i poziomu wykształcenia oraz nasilenia objawów depresji.

Tabela 2. przedstawia wyniki testów neuropsychologicznych u badanych chorych z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi, chorobą Alzheimerera, w porównaniu z grupą osób zdrowych.

Obie grupy badanych chorych istotnie różniły się w zakresie wykonania wszystkich testów neuropsychologicznych z osobami zdrowymi.

Tabela 1. Charakterystyka badanych chorych z rozpoznaniem łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych (MCI), choroby Alzheimerera i osób zdrowych

		Łagodne Zaburzenia Poznawcze N=20	Choroba Alzheimerera N=21	Osoby zdrowe N=20
Płeć (n)	M K	15 5	14 7	13 6
Wiek		$66,0 \pm 9,8$	$69,6 \pm 11$	$68,7 \pm 7,0$
Wykształcenie (lata)		$14,1 \pm 3,0$	$14,3 \pm 5,2$	$14,7 \pm 3,8$
Skala Hamiltona		$6,2 \pm 4,7$	$7,0 \pm 4,3$	$5,4 \pm 2,7$

Brak istotnych różnic pomiędzy trzema grupami, test Kruskal Wallis ANOVA

Tabela 2. Wyniki testów neuropsychologicznych u badanych chorych z depresją i łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych. Mediana, 25-75%

	Łagodne Zaburzenia Poznawcze N=20	Choroba Alzheimerera N=21	Osoby zdrowe N=20
MMSE (średnia + SD)	$24,3 \pm 1,8^*$	$19,8 \pm 4,2^* \#$	$30,0 \pm 0,1^*$
Test Fluencji Słownej	30,1 26-42*	15,2; 6-21*##	47,5; 30-55*
Test Zegara	4,8; 3-6 *	3,8; 1-6 *#	7,0 ; 7-7*
Test powtarzania cyfr wprost wspak	5,2; 4-7 2,2; 0-3*	3,2; 0-5*## 2,0; 0-3*	6,8; 5-9* 6,0; 4-7*

Różnice pomiędzy trzema grupami istotne * $p < 0,01$, Test Kruskal Wallis ANOVA

Różnice pomiędzy chorymi z MCI i chorobą Alzheimerera istotne # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$, test U-Manna Whitneya

Grupa chorych z MCI wykonała większość testów istotnie lepiej, niż chorzy z chorobą Alzheimera, poza testem powtarzania cyfr wspak, co wskazuje, że chorzy z MCI wykazywali w zakresie pamięci operacyjnej podobny deficyt, jak chorzy z chorobą Alzheimera.

W tabeli 3. przedstawiono wyniki w testach neuropsychologicznych uzyskane przez chorych leczonych piracetamem dawce 2400 i 4800 mg/dobę. W grupie osób z MCI wykonanie testów neuropsychologicznych było istotnie lepsze, kiedy dawka piracetamu wynosiła 4800 mg na dobę, w porównaniu z dawką 2400 mg na dobę. W grupie osób chorych na chorobę Alzheimera różnicę taką zaobserwowano jedynie w przypadku testu MMSE, gdzie osoby przyjmujące wyższą dawkę leku uzyskały wynik lepszy. Nie miało to jednak znaczenia dla wykonania pozostałych testów.

Dokonano także korelacji (test Spearmana) pomiędzy dawką leku, a wynikami testów neuropsychologicznych. W grupie osób z MCI wyższa dawka leku korelowała z lepszym wykonaniem wszystkich testów neuropsychologicznych. W grupie chorych z chorobą Alzheimera korelacja taka wystąpiła z wynikiem MMSE oraz z testem fluencji słownej. Wskazuje to, że dawka leku miała wpływ na sprawność wykonania testów neuropsychologicznych, szczególnie w przypadku osób z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych.

Tabela 3. Wyniki testów neuropsychologicznych u chorych z MCI i chorobą Alzheimera w zależności od dawki piracetamu

	MCI		Choroba Alzheimera	
	2400 mg/dobę	4800 mg/dobę	2400 mg/dobę	4800 mg/dobę
MMSE	24,7±2,3	25,3±0,7	18,3±2,4	22,9±3,0**
Test Fluencji Sł	26,7±4,3	32,7±5,4*	12,4±4,5	15,4±0,9
Test Zegara	3,8±0,9	5,4±0,8*	4,2±0,4	4,3±0,8
Test powtarzania cyfr wprost	4,1±3,3	5,2±0,5*	3,2±0,4	3,6±0,7
wspak	1,9±0,6	3,2±0,9**	1,2±0,8	2,2±1,9

Różnica pomiędzy dawką 2400 i 4800 mg/dobę istotna, * p<0.05, **p<0,01, test U Manna Whitneya

Tabela 4. Korelacje pomiędzy dawką piracetamu, a wynikami testów neuropsychologicznych u chorych z MCI i chorobą Alzheimera

	MCI N=20	Choroba Alzheimera N=21
MMSE	R=0,70*	R=0,63*
FAS	R=0,60*	R=0,42*
Test zegara	R=0,50*	R=0,23 (ns)
Powt cyfr wprost	R=0,69*	R=0,26 (ns)
wspak	R=0,61*	R=0,23 (ns)

*p<0.05

OMÓWIENIE

Uzyskane w niniejszej pracy wyniki wskazują na istotne osłabienie wykonania testów neuropsychologicznych przez chorych z MCI oraz chorobą Alzheimera, w porównaniu z dobraną pod względem wieku i wykształcenia grupą osób zdrowych. Wyniki osób z MCI były istotnie lepsze, niż wyniki chorych z chorobą Alzheimera, poza testem powtarzania cyfr wspak, co wskazuje na istotne nasilenie dysfunkcji poznawczych związanych z czynnością kory przedczołowej mózgu u osób z MCI. Uzyskane wyniki potwierdzają istotną rolę zaburzeń czynności kory przedczołowej w etiopatogenezie i przebiegu MCI, gdzie głębokość zaburzeń może być podobna, jak u chorych z chorobą Alzheimera (DeMendoza i wsp, 2004; Missonnier i wsp, 2005).

W naszych wcześniejszych badaniach wykazaliśmy, że wykonanie testów „czołowych” w grupie osób z MCI może być cennym wskaźnikiem diagnostycznym w przypadku MCI (Borkowska i wsp, 2007). W badaniu tym porównywano wykonanie testów do oceny funkcji czołowych u chorych z MCI i depresją w starszym wieku. Okazało się, że osoby z MCI uzyskały wyniki istotnie gorsze, w porównaniu z chorymi na depresję, pomimo iż nie prezentowali oni objawów depresji. Wśród chorych na depresję w starszym wieku często stwierdza się osłabienie funkcji poznawczych na poziomie MCI (Adler i wsp., 2004). Butters

i wsp. (2004) stwierdzili, że u chorych na depresję w starszym wieku najczęściej dochodzi do spowolnienia przetwarzania informacji, co upośledza przebieg większości innych funkcji poznawczych, dlatego w naszym badaniu wykluczono osoby, spełniające kryteria depresji.

Jak dotychczas nie ma jasnych rekomendacji co do stosowania leczenia farmakologicznego w MCI. Dane uzyskane przez różnych autorów są niejednoznaczne. Nie stwierdzono, aby stosowanie inhibitorów cholinesterazy było związane ze znamieną redukcją ry-

zyka konwersji MCI do poziomu choroby Alzheimera. Trzeba jednak zauważyć, że dotychczasowe badania były prowadzone bez rozróżniania typów MCI. Z drugiej strony w badaniu, w którym oceniano skuteczność donepezylu w porównaniu z placebo w redukcji ryzyka przejścia tylko amnestycznych postaci MCI w chorobę Alzheimera, okazało się, że w ciągu 3 lat obserwacji lek prokognitywny okazał się istotnie lepszy niż placebo u nosicieli allelu ApoE4 (Petersen i wsp., 2005). Wskazuje to, że leki te mogą i powinny być stosowane w przypadku chorych, u których stwierdza się genetycznie uwarunkowaną predyspozycję do choroby Alzheimera.

Piracetam, jako lek mogący poprawiać funkcje poznawcze poprzez jego oddziaływanie zarówno na układy neuroprzeźnikowe w mózgu, jak i na czynność neuronalną może stanowić opcję optymalizacji funkcji poznawczych w MCI (Jelic i wsp., 2006). W badaniach na zwierzętach wykazano jego korzystne działanie w uszkodzeniach mózgu w wyniku hipoksji, w związku z czym autorzy rekomendują ten lek w leczeniu dysfunkcji poznawczych w otępieniu naczyniowym (He i wsp., 2007). W badaniach u ludzi poprawę funkcji poznawczych po leczeniu piracetamem obserwowano w ataksji (Gunal i wsp., 2007), u chorych z otępieniem po udarze mózgu (Wheble i wsp., 2008), autyzmie (Akhondzadeh i wsp., 2007), a także w przypadku późnych dyskinez w przewlekłej schizofrenii (Libov i wsp., 2007) i w zaburzeniach pamięci po morfinie i środkach analgetycznych (Aksu i wsp., 1998). Natomiast lek ten nie okazał się skuteczny w odniesieniu do funkcji poznawczych w otępieniu czołowo-skroniowym, podobnie jak galantamina i guanfacyna (Friedman, 2007).

W naszym badaniu wykazaliśmy, że istotna jest tu także dawka piracetamu – dawki niewielkie prawdopodobnie nie mają istotnego znaczenia dla poprawy funkcji poznawczych u osób z MCI. Stwierdziłmy korelację pomiędzy wyższą dawką leku, a lepszym wykonaniem testów neuropsychologicznych w tej grupie chorych, czego nie obserwowano (poza ogólnym wynikiem w MMSE) w grupie osób z chorobą Alzheimera. Prawdopodobnie więc piracetam może mieć bardziej istotne znaczenie we wczesnych etapach zaburzeń funkcji poznawczych. Podobne wnioski wynikają z innych badań, gdzie wskazuje się, że dopiero dawka dobowo 4800 mg wiąże się z poprawą funkcji poznawczych (Libov i wsp., 2007). W leczeniu ataksji stwierdzono istotną poprawę po 14 dniach podawania dożylnego piracetamu w dawce 6 g na dobę (Gunal i wsp., 2008), zaś u dzieci z zespołami autystycznymi, gdzie stosowano terapię kombinowaną z 2 mg risperidonu, podawano lek w dawkach powyżej 800 mg na dobę (Akhondzadeh i wsp., 2007).

Poprawę funkcji poznawczych, szczególnie w zakresie pamięci wiąże się ze specyficznym działaniem piracetamu na mechanizmy plastyczności neuronalnej w uszkodzeniach komórek CA3 hipokampa w wyniku apoptozy, do której często dochodzi w wyniku przewlekłej hipoksji. W efekcie uszkodzeniu ulega pamięć przestrzenna i uczenie się, co jest również związane z uszkodzeniami neuronów (utrata neuronów) w regionie CA1 hipokampa. Działanie piracetamu w wyższej dawce może powodować poprawę pamięci oraz powstrzymać uszkodzenie neuronów hipokampa. Może mieć to szczególne znaczenie w leczeniu otępienia naczyniowego (He i wsp., 2007).

Podsumowując wyniki naszej pracy należy podkreślić, że w MCI funkcje poznawcze ulegają osłabieniu nie tylko w zakresie pamięci, ale także funkcji czółowych, na co wskazuje fakt, iż pacjenci z MCI uzyskali podobne wyniki, jak pacjenci z chorobą Alzheimera, w teście powtarzania cyfr wspak, a zatem w zadaniu, w którym wymagane jest angażowanie pamięci operacyjnej. Piracetam może być jedną z opcji terapeutycznych, mających istotne znaczenie dla poprawy funkcji poznawczych w MCI, szczególnie przy stosowaniu wyższych dawek leku.

Praca wykonana w ramach programu badań statutowych Zakładu Neuropsychologii Klinicznej „Dysfunkcje poznawcze w chorobach ootępiennych”. Na badania w tym zakresie uzyskano zgodę Komisji Bioetyki Akademii Medycznej w Bydgoszczy. Nie występuje konflikt interesów w przypadku żadnego z autorów pracy.

PIŚMIENNICTWO

1. Adler G, Chwalek K, Jajcevic A. Six-month course of mild cognitive impairment and affective symptoms in late-life depression. *Eur Psychiatry* 2004; 19 (8): 502-505.
2. Akhondzadeh S, Tajdar H, Mohammadi MR, Mohammadi M, Nouroozinejad GH, Shabstari OL, Ghelichnia HA. A Double-blind Placebo Controlled Trial of Piracetam Added to Risperidone in Patients with Autistic Disorder. *Child Psychiatry Hum Dev* 2007; (epub ahead of print).
3. Aksu F, Gultekin L, Inan SY, Baysal F. The effects of piracetam on morphine-induced amnesia and analgesia: The possible contribution of central opiate mechanisms on the anti-amnesic effect of piracetam. *Inflammopharmacology* 1998; 6: 53-65.
4. Albus M, Hubmann W, Wahlheim C, Sobizack N, Franz U, Mohr F. Contrasts in neuropsychological test profile between patients with first-episode schizophrenia and first-episode affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 94: 87-93.
5. Anthony JC, LeReshe L, Niaz U, von Korff MR, Folstein MF. Limits of the 'Mini-Mental State' as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. *Psychol Med* 1982; 12 (2): 397-408.

6. Austin MP, Mitchel P, Wilhelm K, Parker G, Hickie I, Brodaty H, Chan J, Eysers K, Milic M, Hadzi-Pavlovic D. Cognitive function in depression: a distinct pattern of frontal impairment in melancholia? *Psychol Med* 1999; 29: 73-85.
7. Banks W, Morley JE. Memories are made of this: Recent advances in understanding cognitive impairments and dementia. *J Gerontol* 2003; 58A: 314-318.
8. Basso MR, Bornstein RA. Neuropsychological deficits in psychotic versus nonpsychotic unipolar depression. *Neuropsychology* 1999; 13: 69-75.
9. Blacker D, Lee H, Muzikansky A i wsp. Neuropsychological measures in normal individuals that predict subsequent cognitive decline. *Arch Neurol* 2007; 64: 862-871.
10. Blazer DG, Hayes JC, Fillenbaum GG, Gold DT. Memory complaint as a predictor of cognitive decline: a comparison of African American and White elders. *J Aging Health* 1997; 9: 171-184.
11. Borkowska A, Drózdź W, Jurkowski P, Rybakowski JK. The Wisconsin Card Sorting Test and the N-back test in mild cognitive impairment and elderly depression. *World J Biol Psychiatry* 2007; 12: 1-7.
12. Butters MA, Whyte EM, Nebes RD, Begley AE, Dew MA, Mulsant BH, Zmuda MD, Bhalla R, Melzer CC, Pollock BG, Reynolds CF, Becker JT. The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 587-595.
13. deMendonca A, Ribeiro F, Guerreiro M, Garcia C. Frontotemporal Mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2004; 6: 1-9.
14. deMendonca A, Ribeiro F, Guerreiro M, Garcia C. Frontotemporal Mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2004; 6: 1-9.
15. Dierckx E. i wsp. Mild cognitive impairment: what's in a name? *Gerontology* 2007; 53: 28-35.
16. Fischer P, Jungwirth S, Zehetmayer S, i wsp. Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology* 2007; 68: 288-291.
17. Freedman M. Frontotemporal dementia: recommendations for therapeutic studies, designs, and approaches. *Can J Neurol Sci* 2007; 1: 118-124.
18. Gabryelewicz T. Łagodne zaburzenia poznawcze. w: Barcikowska i wsp. (red.) *Rozpoznawanie i leczenie otępień. Rekomendacje IGERO 2006.* wyd. Czelej, Lublin, 2006.
19. Gunal ID, Agan K, Afsar N, Borucu D, Us O. The effect of piracetam on ataxia: clinical observations in a group of autosomal dominant cerebellar ataxia patients. *J Clin Pharm Ther* 2008; 33: 175-178.
20. He Z, Liao Y, Zheng M, Zeng FD, Guo LJ. Piracetam Improves Cognitive Deficits Caused by Chronic Cerebral Hypoperfusion in Rats. *Cell Mol Neurobiol* 2007 (epub ahead of print).
21. Jelic V, Kivipelto M, Winblad B. Clinical trials in mild cognitive impairment: lessons for the future. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 892.
22. Kim DK, Kim BL, Sohn SE, Lim SW, Na DG, Paik CH, Krishnan KR, Carroll BJ. Candidate neuroanatomic substrates of psychosis in old-aged depression. *Prog Neuropharmacol Biol Psychiatry* 1999; 23: 793-807.
23. Libov I, Miodownik C, Bersudsky Y, Dwolatzky T, Lerner V. Efficacy of piracetam in the treatment of tardive dyskinesia in schizophrenic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1031-1037.
24. Missonnier P, Gold G, Fazio-Costa L, Michel JP, Mulligan R, Michon A, Ibanez V, Ginnakopoulos P. Early event-related potential changes during working memory activation predict rapid decline in Mild Cognitive Impairment. *J Gerontol* 2005; 5: 600-606.
25. Missonnier P, Gold G, Fazio-Costa L, Michel JP, Mulligan R, Michon A, Ibanez V, Ginnakopoulos P. Early event-related potential changes during working memory activation predict rapid decline in Mild Cognitive Impairment. *J Gerontol* 2005; 5: 600-606.
26. Nelson AP, O'Connor MG. Mild Cognitive Impairment: A Neuropsychological Perspective. *CNS Spectr* 2008; 13 (1): 56-64.
27. Petersen R C, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1133-1142.
28. Petersen RC, Negash S. Mild Cognitive Impairment: An Overview. *CNS Spectr* 2008; 13 (1): 45-53.
29. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M i wsp. Donepezil and vitamin E in the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005; 352: 2379-2388.
30. Portet F, Ousset PJ, Visser PJ, Frisoni GB i wsp. Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 714-718.
31. Rosenberg PB, Johnston D, Lyketsos CG. A clinical approach to mild cognitive impairment. *Am J Psychiatry* 2006; 163 (11): 1884-1890.
32. Saykin AJ, Wishart HA, Rabin LA, Flashman LA, McHugh TL, Mamourian AC, Santulli RB. Cholinergic enhancement of frontal lobe activity in mild cognitive impairment. *Brain*. 2004; 127: 1574-1583.
33. Sobów T, Kłoszewska I. Inhibitory cholinesterazy w łagodnych zaburzeniach poznawczych: metaanaliza badań z randomizacją i z grupą kontrolną otrzymującą placebo. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2007; 41 (1): 13-21.
34. Strang JM, Donnely KZ, Grohman K, Kleiner J. Verbal learning and visuomotor attention in Alzheimer's disease and geriatric depression. *Brain Cogn* 2002; 49: 216-220.
35. Tabert MH, Manny JJ, Liu X, Peleton GH, Rosenblum S, Jacobs M. Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with Mild Cognitive Impairment. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 63: 916-924.
36. Tang-Wai DF, Knopman DS, Geda YE, Edland SD, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Boeve BF, Petersen RC. Comparison of the short test of mental status and the mini-mental state examination in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2003; 60 (12): 1777-1781.
37. Thombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40 (9): 922-935.
38. Wheble PC, Sena ES, Macleod MR. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of piracetam and piracetam-like compounds in experimental stroke. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 5-11.
39. Winblad B. Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses. *CNS Drug Rev* 2005; 11 (2): 169-182.
40. Winnicka K, Tomasiak M, Bielawska A. Piracetam--an old drug with novel properties? *Acta Pol Pharm* 2005; 62 (5): 405-409.

Adres korespondencyjny:

Alina Borkowska

Collegium Medicum w Bydgoszczy

ul Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz

tel. 052 58 53 702, fax 052 58 53 703, email: alab@cm.umk.pl