

Alina Borkowska, Monika Wilkość, Janusz Rybakowski

Wpływ donepezylu na zaburzenia pamięci operacyjnej u osób z chorobą Alzheimera

The effect of donepezil on working memory disturbances in Alzheimer's Disease

Zakład Neuropsychologii Klinicznej Akademii Medycznej w Bydgoszczy
Klinika Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej w Poznaniu

Streszczenie

U 78 osób z chorobą Alzheimera (55 – ołepienie lekkiego stopnia, 23 – ołepienie łredniego stopnia) wykonano badania neuropsychologiczne pamieci operacyjnej przed i po 3 miesiacach leczenia donepezilem. Stwierdzono podobne nasilenie deficytów pamieci operacyjnej, zarówno u chorych z lekkim, jak i łrednim nasileniem ołepienia, co wskazuje, że mogą one pojawiać się (obok innych deficytów poznawczych) juź we wczesnych stadiach choroby. Podawanie donepezylu powodowało poprawę zaburzeń pamieci operacyjnej mierzonych za pomocą niektórych testów, przy czym efekt ten był nieco lepszy u chorych z lekkim nasileniem ołepienia.

Summary

Neuropsychological tests measuring working memory were performed in 78 patients with Alzheimer's disease (55 – mild dementia, 23 – moderate dementia), before and after three-month treatment with donepezil. Working memory disturbances of similar severity were found in patients with either mild or moderate dementia what suggest that these disturbances (with other cognitive deficits) may occur in early stages of the disease. Treatment with donepezil caused an improvement of working memory disturbances measured with some tests and this effect was slightly better in patients with mild dementia.

Słowa kluczowe: choroba Alzheimera, pamieć operacyjna, donepezil

Key words: Alzheimer's Disease, working memory, donepezil

Wstęp

Zaburzenia funkcji poznawczych stanowią główny składnik klinicznego obrazu choroby Alzheimera. Dotyczą one wszystkich obszarów kognitywnych, takich jak odbiór i przetwarzanie informacji, pamieć, uwaga, orientacja, funkcje werbalne, procesy przestrzenne. Jednym z waźniejszych obszarów poznawczych odpowiedzialnych za prawidłowy przebieg złożonych funkcji poznawczych, takich jak planowanie, rozumienie sytuacji złożonych, rozwiązywanie problemów, czy poprawne rozumienie dopływających informacji bieżących jest pamieć operacyjna.

Osoby z deficytami pamięci operacyjnej mają problemy w adaptacji do zmieniających się warunków otoczenia, głównie z powodu trudności w odnalezieniu się w rzeczywistości oraz świadomości swoich relacji z otoczeniem (Baddeley i Hitch 1974). Pamięć operacyjna, dzięki jej funkcjonalnemu komponentowi, jakim są procesy *on line*, umożliwia włączanie istotnych w danej chwili informacji, co jest niezbędne dla wydobywania informacji z pamięci długotrwałej. Jest również przez to ściśle związana z pamięcią epizodyczną (autobiograficzną), a mechanizm neuronalny pamięci epizodycznej wymaga współdziałania ośrodków korowych (głównie kory przedczołowej) oraz hipokampa (Moskovitch 2003).

Zaburzenia pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych, związane z nieprawidłową czynnością grzbietowo-bocznych części kory przedczołowej, stwierdza się zarówno w chorobie Alzheimera, jak też w innych rodzajach otępień, jak np. otępieniu czołowo-skroniowym. W chorobie tej deficyty „czołowe” pojawiają się w bardzo wczesnych stadiach choroby i dominują wśród innych obszarów dysfunkcji poznawczych. Deficyty poznawcze, również dotyczące pamięci operacyjnej mają w chorobie Alzheimera charakter postępujący (Pasquier i in. 1995, Pachana i in. 1996, Hodges i in. 1999, Mathuranach i in. 2000).

Wśród metod farmakologicznych stosowanych w chorobie Alzheimera na pierwsze miejsce wysunęły się w ostatnich latach leki wpływające na układ cholinergiczny, a zwłaszcza inhibitory acetylocholinoesterazy. Wykazano bowiem, że leki te mogą wywierać korzystny wpływ na zaburzenia funkcji poznawczych i spowalniać postępującą deteriorację kognitywną (Doody i in. 2001, Doody i in. 2003). Donepezil z uwagi na łagodny profil objawów niepożądanych zajmuje w leczeniu choroby Alzheimera szczególne miejsce. Wywiera on korzystny wpływ na różne obszary funkcji poznawczych, a wyniki najnowszych badań wskazują, że leczenie donepezilem może przyczynić się nawet do poprawy sprawności poznawczych zarówno w leczeniu krótko, jak i długoterminowym (Doody i in. 2001, Relkin i in. 2003, Wilcock i in. 2003).

Cel pracy

Celem niniejszego opracowania jest określenie specyfiki zaburzeń pamięci operacyjnej u chorych na chorobę Alzheimera w grupie chorych z otępieniem lekkim oraz umiarkowanym, oraz ocena wpływu donepezilu na zaburzenia pamięci operacyjnej u tych chorych.

Osoby badane i metody oceny neuropsychologicznej

W badaniach uczestniczyło 78 osób chorych na chorobę Alzheimera (24 kobiety i 54 mężczyzn) w wieku 56–86 lat (średnio $69,9 \pm 8,4$ lat). Czas, jaki upłynął od wystąpienia pierwszych objawów chorobowych do chwili badania wynosił od 2–4 lat, średnio 3 lata. Żadna z biorących udział w badaniu osób nie była wcześniej leczona inhibitorami acetylocholinoesterazy.

Na podstawie wyników uzyskanych w skali przesiewowej otępienia Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein i in. 1975), 55 badanych osób zakwalifikowano do grupy z otępieniem lekkiego stopnia (MMSE 19–23 punktów), natomiast 23 osoby do grupy z otępieniem średniego stopnia (MMSE 11–18 p.). U wszystkich osób rozpoczęto podawanie donepezylu w dawce 5–10 mg/dobę. Średnia dawka leku w całej grupie chorych wyniosła $9,3 \pm 1,7$ mg/dobę.

Badania neuropsychologiczne przeprowadzono przy pomocy: 1) skali MMSE, 2) skali do oceny nasilenia cech otępienia Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS-cog), 3) testu łączenia punktów oceniającego szybkość psychomotoryczną (TMT A) i sprawność wzrokowo-przestrzenną pamięci operacyjnej (Trail Making Test – TMT B) (Reitan 1958), oraz 4) testów Stroopa (Color-Word Interference Test) do oceny szybkości czytania (część A) oraz zaburzeń werbalnej pamięci operacyjnej (część B) (Stroop 1935). Wykonanie tych testów zależy jednocześnie od sprawności innych procesów poznawczych, takich jak uwagi, sprawności psychomotorycznych (TMT B) oraz werbalnych (test Stroopa B). Badania zostały przeprowadzone przed rozpoczęciem oraz po trzech miesiącach leczenia donepezilem.

Wyniki

W tabeli 1 przedstawiono wyniki w testach neuropsychologicznych uzyskane przez badanych 78 chorych na chorobę Alzheimera z lekkim i średnim nasileniem cech otępienia przed rozpoczęciem leczenia donepezilem.

Tabela 1. Wyniki testów neuropsychologicznych uzyskanych przez 78 badanych chorych na chorobę Alzheimera z lekkim (MMSE 19–23p) i średnim (MMSE 11–18p) nasileniem cech otępienia przed rozpoczęciem leczenia donepezilem

W tabeli podano wartości mediany (25–75%).

	MMSE 11–18p N=23	MMSE 19–23p N=55
MMSE	22 (20–23)	15 (12–17) **
ADAS-cog	40 (32–47)	67 (46–72)**
TMT A	76 (60–100)	95 (69–120)
TMT B	240 (180–300)	280 (215–400)
Stroop A	44 (34–56)	49 (42–65)*
Stroop B	129 (112–231)	198 (120–321)

Różnica pomiędzy grupami istotna * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; test U-Manna-Whitneya

Chorzy z grupy o lekkim nasileniu otępienia uzyskali istotnie lepsze wyniki w skali MMSE i ADAS-cog, w porównaniu z grupą chorych o średnim stopniu nasilenia otępienia. Porównywane grupy nie różniły się natomiast w zakresie

szybkości psychomotorycznej (TMT A) oraz pamięci operacyjnej wzrokowo-przestrzennej (TMT B), jak również w teście Stroopa B.

W grupie chorych z lekkim nasileniem otępienia po trzech miesiącach leczenia zanotowano istotną poprawę wyników we wszystkich testach neuropsychologicznych. Wyniki te przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Wyniki testów neuropsychologicznych uzyskanych przez 55 badanych chorych na chorobę Alzheimera z lekkim nasileniem cech otępienia, przed rozpoczęciem i po trzech miesiącach leczenia donepezilem

W tabeli podano wartości mediany (25–75%).

	MMSE 19–23p N=55	
	Przed leczeniem	3 miesiące leczenia
MMSE	22 (20–23)	23 (22–26) ^{##}
ADAS-cog	40 (32–47)	30 (25–35) ^{##}
TMT A	76 (60–100)	70 (60–90) ^{##}
TMT B	240 (180–300)	220 (170–300) [#]
Stroop A	44 (34–56)	41 (33–53) ^{##}
Stroop B	129 (112–231)	131 (113–233)

Różnica z wynikami uzyskanymi przed leczeniem istotna [#] p<0.01;

^{##} p<0.001; test Wilcoxona

W grupie chorych z otępieniem średniego stopnia uzyskano znamiennej poprawę we wszystkich testach, za wyjątkiem TMT B, co wskazuje, że leczenie donepezilem nie wpłynęło na poprawę wzrokowo-przestrzennej pamięci operacyjnej w tej grupie chorych. (tab. 3).

Tabela 3. Wyniki testów neuropsychologicznych uzyskanych przez 23 badanych chorych na chorobę Alzheimera ze średnim nasileniem cech otępienia, przed rozpoczęciem i po trzech miesiącach leczenia donepezilem

W tabeli podano wartości mediany (25–75%).

	MMSE 11–18p N=23	
	Przed leczeniem	3 miesiące leczenia
MMSE	15 (12–17)	15 (13–19) [#]
ADAS-cog	67 (46–72)	49 (40–56) ^{##}
TMT A	95 (69–120)	90 (65–112) [#]
TMT B	280 (215–400)	285 (217–367)
Stroop A	49 (42–65)	46 (39–62) ^{3##}
Stroop B	198 (120–321)	180 (122–323) [#]

Różnica z wynikami uzyskanymi przed leczeniem istotna [#]p<0,01; ^{##}p<0,001;

test Wilcoxona

Stopień poprawy wykonania testów neuropsychologicznych po 3-miesięcznym leczeniu donepezilem nie różnił się istotnie w obu grupach. Nie stwierdzono również zależności pomiędzy dawką dobową donepezilu a stopniem poprawy w testach neuropsychologicznych, za wyjątkiem TMT A, który ocenia szybkość psychomotoryczną. W tym wypadku wyższa dawka leku wiązała się z uzyskaniem większej poprawy w zakresie tego testu (r -Spearmana = 0,28, $p < 0,05$).

Omówienie

W niniejszej pracy stwierdzono podobny stopień dysfunkcji pamięci operacyjnej wzrokowo-przestrzennej i werbalnej u pacjentów z chorobą Alzheimera tak z lekkim, jak i średnim nasileniem objawów otępiennych, podczas gdy wyniki skali MMSE i ADAS-cog były wyraźnie gorsze w grupie chorych z większym nasileniem otępienia. Wskazuje to, że o ile globalne deficyty poznawcze mierzone skalami przesiewowymi nasilają się wraz z czasem choroby, to istotne deficyty w zakresie pamięci operacyjnej mogą pojawiać się już we wcześniejszych stadiach choroby. Interesujące byłoby natomiast określenie, czy funkcje czołowe mierzone testami TMT B i Stroopa B nie są wczesnym predyktorem otępienia, a także, czy nie pojawiają się jeszcze przed rozpoczęciem choroby. Potwierdzają to wyniki uzyskane przez innych autorów, którzy stwierdzają zaburzenia funkcji czołowych już na początku choroby (Pachana i in. 1996, Ihl 2003).

Badani chorzy po 3 miesiącach leczenia donepezilem uzyskali istotną poprawę wyników w skali MMSE i ADAS-cog. Poprawa taka dotyczyła chorych z lekkim oraz ze średnim nasileniem otępienia. Wskazuje to, że leczenie takie może przyczyniać się nie tylko do spowolnienia procesu deterioracji funkcji poznawczych, ale nawet do ich poprawy zarówno we wcześniejszych, jak i bardziej zaawansowanych etapach choroby. Jak wskazują liczne badania, im wcześniejsze jest podjęcie leczenia, tym większych efektów terapeutycznych można się spodziewać. Korzystne działanie inhibitorów acetylo-cholinoesterazy wykazano w różnych fazach choroby Alzheimera, przy czym zwraca się uwagę na zróżnicowany wpływ tych leków na różne obszary funkcji poznawczych (Auriacombe i in. 2002, Wilkinson i in. 2002, Wilcock i in. 2003). W badaniach własnych przeprowadzonych u ponad 100 chorych leczonych donepezilem lub riwastygminą wykazano, że chorzy leczeni donepezilem po trzech i sześciu miesiącach uzyskali istotną poprawę w skali MMSE, podczas gdy chorzy leczeni riwastygminą uzyskali w tej skali niewielkie pogorszenie wyników, natomiast w skali ADAS-cog w obu grupach chorych zaobserwowano istotną poprawę. Wykazaliśmy też, że leki te mogą poprawiać takie funkcje jak szybkość psychomotoryczną, fluencję słowną, a w pewnym zakresie funkcje pamięci bezpośredniej, czy orientację przestrzenną (Borkowska i in. 2003).

Chorzy na chorobę Alzheimera uzyskali także poprawę w testach oceniających pamięć operacyjną, chociaż stopień tej poprawy był mniejszy niż w testach do oceny globalnych deficytów poznawczych. W grupie chorych z lekkim nasileniem

otępienia poprawie uległy wyniki w zakresie wzrokowo-przestrzennej pamięci operacyjnej (TMT B), natomiast wyniki testu oceniającego werbalną pamięć operacyjną nie polepszyły się. Wskazuje to na korzystne oddziaływanie leku na wzrokowo-przestrzenną pamięć operacyjną w grupie chorych z otępieniem lekkiego stopnia. W grupie chorych ze średnim otępieniem stwierdzono niewielką poprawę wykonania testu Stroopa A, oceniającego werbalną pamięć operacyjną, natomiast nie stwierdzono poprawy w zakresie wzrokowo-przestrzennej pamięci operacyjnej (Stroop B). Wyniki innych autorów wskazują, że im szybsze jest rozpoczęcie leczenia inhibitarami cholinoesterazy, tym lepsze mogą być jego rezultaty. Dotyczy to zwłaszcza pamięci operacyjnej, gdzie poprawa we wczesnych stadiach choroby jest najbardziej spektakularna (Doody i in. 2001, Doody i in. 2003, Ihl 2003). Nasza obserwacja natomiast wskazuje, że poprawa różnych aspektów pamięci operacyjnej może być istotna zarówno we wczesnej, jak i zaawansowanej fazie choroby.

Reasumując można stwierdzić, że deficyty w zakresie pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych stanowią, obok zaburzeń pamięci deklaratywnej, istotny obszar dysfunkcji poznawczych w chorobie Alzheimera, a ich znaczące nasilenie można stwierdzić już we wczesnych stadiach choroby. Leczenie donepezilem może poprawiać funkcje poznawcze związane z globalnym deficytem poznawczym w tej chorobie, ale także korzystnie wpływać na pamięć operacyjną i funkcje wykonawcze. Niezwykle interesująca byłaby ocena wpływu długotrwałego leczenia donepezilem na funkcje poznawcze, związane z nieprawidłową czynnością płatów czołowych u chorych na chorobę Alzheimera.

Wnioski

1. W badanej grupie pacjentów z chorobą Alzheimera stwierdzono podobne nasilenie deficytów pamięci operacyjnej zarówno u chorych z lekkim, jak i średnim nasileniem otępienia, co wskazuje, że mogą one pojawiać się (obok innych deficytów poznawczych) już we wczesnych stadiach choroby.
2. Donepezil stosowany przez okres 3 miesięcy wykazuje korzystny wpływ na zaburzenia pamięci operacyjnej w chorobie Alzheimera, a efekt ten jest nieco lepszy u chorych z lekkim nasileniem otępienia.

Piśmiennictwo

1. Auriacombe S, Pere J, Ioria-Kanza Y, Vellas B. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease who failed to benefit from treatment with donepezil. *Curr. Med. Res. Opin.* 2002, 18, 129–137.
2. Baddeley AD, Hitch G. Working memory. W Bower GA, *The psychology of learning and motivation*. Academic Press, New York 1974, 8, 47–89.
3. Borkowska A, Ziółkowska M, Pilaczyńska E., Fanzlau D, Rybakowski JK. Six months of treatment with donepezil and cognition in patients with Alzheimer disease. *APA New Research 2003 Annual Meeting San Francisco*, s. 312.

4. Doody RS, Dunn JK, Clark CM, Farlow M, Foster NL, Liao N, Gonzales N, Lai E, Massman P. Chronic donepezil treatment is associated with slowed cognitive decline in Alzheimer's Disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord* 2001, 12, 295–300.
5. Doody RS. Current treatment for Alzheimer Disease : cholinesterase inhibitors. *J. Clin. Psychiatry* 2003, 64, 11–17.
6. Doody RS, Dunn JK, Clark CM, Farlow M, Foster NL, Liao N, Gonzales N, Lai E, Massman P. Chronic donepezil treatment is associated with slowed cognitive decline in Alzheimer's Disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord* 2001, 12, 295–300.
7. Doody RS. Current treatment for Alzheimer Disease: cholinesterase inhibitors. *J. Clin. Psychiatry* 2003, 64, 11–17.
8. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatric Res.* 1975, 12, 189–198.
9. Hodges JR, Garrard P, Perry R, Patterson K, Ward R, Bak T, Gregory C. The differentiation of semantic dementia and frontal lobe dementia (temporal and frontal variants of frontotemporal dementia) from early Alzheimer's disease: a comparative neuropsychological study. *Neuropsychology* 1999, 13, 31–40.
10. Ihl R. The impact of drugs against dementia on cognition in aging and mild cognitive impairment.
11. Mathuranath PS, Nestor PJ, Berrios GE, Rakowicz WP, Hodges JR. A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2000, 1613–1620.
12. Moskovitch M. Recent and remote memory: consolidation and hippocampal-neocortical interactions. *Biol. Psychiatry* 2003, 53, 98.
13. Pachana NA, Boone KB, Miller BL, Cummings JL, Berman N. Comparison of neuropsychological functioning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 1996, 2, 505–510.
14. Pasquier F, Lebert F, Grymonprez L, Petit H. Verbal fluency in dementia of frontal lobe type and dementia of Alzheimer type. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1995, 58, 81–84.
15. Reitan R.M. The relation of the trail making test to organic brain damage. *J. Cons. Psychol.*, 1958, 19, 393–394.
16. Relkin NR, Reichman WE, Orazem J, McRae T. A large, community-based, open-label trial of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord* 2003, 16, 15–24.
17. Stroop J.R. Studies of interference in serial verbal reactions. *J. Experimental Psychol.* 1935, 18, 643–661.
18. Wilcock G, Howe I, Coles H, Lilienfeld S, Tryuen L, Zhu Y, Bullock R, Kershaw P. GAL-GBR-2 Study Group: A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2003, 20, 777–789.
19. Wilkinson DG, Passmore AP, Bullock R, Hopker SW, Smith R, Potocnik FCV, Maud CM, Engelbrecht I, Hock C, Ieni JR. A multinational, randomised, 12-week, comparative study of donepezil and rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int. J. Clin. Practice* 2002, 56, 441–446.