

**Wykorzystanie screeningowych skal neuropsychologicznych  
jako predyktora rozwoju łagodnych zaburzeń poznawczych  
i konwersji do otępienia u osób starszych**

Rozprawa doktorska na stopień doktora nauk medycznych

Beata Kaczmarek

Promotor: prof. dr hab. Katarzyna Wieczorowska-Tobis

Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej

Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2021

Składam serdeczne podziękowania Pani Promotor,  
prof. dr hab. n. med. Katarzynie Wieczorowskiej-Tobis,  
za wsparcie merytoryczne, pomoc oraz życzliwość,  
na które zawsze mogłam liczyć.

Niniejszą pracę dedykuję moim najbliższym,  
Marcie i Mikołajowi,  
którzy dzielnie mnie dopingowali.

# Spis treści

Spis treści .....	3
Alfabetyczny spis skrótów .....	5
Wstęp .....	7
1 Zaburzenia funkcji poznawczych u osób starszych .....	10
1.1 Pogorszenie funkcjonowania poznawczego w kontekście naturalnych procesów starzenia się mózgu .....	10
1.2 Deficyty poznawcze w łagodnych zaburzeniach poznawczych (ang. Mild Cognitive Impairments, MCI) .....	14
1.3 Rekomendacje dotyczące wykonywania badań przesiewowych funkcji poznawczych u osób starszych .....	19
2 Cel i pytania badawcze .....	29
2.1 Pytania badawcze .....	29
3 Metodyka badań .....	31
3.1 Grupa badana .....	31
3.2 Procedura badania .....	31
3.3 Metody przesiewowe wykorzystane do badania funkcji poznawczych .....	33
3.3.1 Mini Mental State Examination (MMSE) .....	33
3.3.2 ACE-III .....	34
3.3.3 M-ACE .....	35
3.4 Analiza statystyczna .....	36
3.4.1 Analiza danych z jednego pomiaru w celu charakterystyki grupy oraz wyników poszczególnych testów .....	37
3.4.2 Porównanie czułości zastosowanych testów przesiewowych .....	39
3.4.3 Analiza migracji między kategoriami – norma, MCI i otępienie .....	40
3.4.4 Analiza obniżonych domen ACE-III w odniesieniu do MMSE w normie .....	41
3.4.5 Analiza danych z dwóch pomiarów w czasie .....	41
3.4.6 Analiza migracji między kategoriami – norma, MCI i otępienie – z dwóch pomiarów w czasie .....	42
4 Wyniki .....	43
4.1 Charakterystyka grupy badanej .....	43
4.2 Wyniki uzyskane w poszczególnych skalach pomiarowych .....	44

4.2.1	MMSE .....	44
4.2.2	ACE-III .....	50
4.2.3	M-ACE .....	53
4.3	Porównanie skal w odniesieniu do MMSE (wyniki surowe) .....	55
4.3.1	ACE-III a MMSE .....	57
4.3.2	M-ACE a MMSE.....	64
4.4	Badanie podłużne .....	71
4.4.1	Charakterystyka ogólna .....	71
4.4.2	Pomiary MMSE w czasie .....	71
4.4.3	Zmiana punktacji w czasie .....	71
4.4.4	Zmiana kategorii w czasie – ACE-III a MMSE – dwie kategorie (poniżej normy i norma).....	74
4.4.5	Zmiana kategorii w czasie (3 kategorie) .....	78
5	Dyskusja .....	81
6	Wnioski.....	97
7	Streszczenie w języku polskim .....	98
8	Streszczenie w języku angielskim.....	101
9	Spis tabel i rycin .....	104
9.1	Spis tabel.....	104
9.2	Spis rycin .....	105
10	Słowa kluczowe.....	106
11	Bibliografia .....	107
12	Załączniki.....	122
12.1	Załącznik nr 1. Kwestionariusz wywiadu .....	122
12.2	Załącznik nr 2. MMSE (z uwagi na prawa autorskie – okładka podręcznika) .....	123
12.3	Załącznik nr 3. M-ACE .....	124
12.4	Załącznik nr 4. ACE-III.....	126

## **Alfabetyczny spis skrótów**

6CIT: sześciopunktowy test zaburzeń poznawczych (ang. Six-item Cognitive Impairment Test)

ACE-III: Skala funkcjonowania poznawczego Addenbrooke'a (ang. Addenbrooke's Cognitive Examination III)

AD: choroba Alzheimera (ang. Alzheimer's Disease)

AD-MCI: łagodne zaburzenie poznawcze z profilem prodromalnych deficytów charakterystycznych dla choroby Alzheimera (ang. Alzheimer's Disease – Mild Cognitive Impairment)

ADL: narzędzie do pomiaru podstawowych czynności życia codziennego (ang. Activities of Daily Living)

aMCI: podtyp amnestyczny łagodnych zaburzeń poznawczych (ang. amnestic Mild Cognitive Impairment)

bvFTD: wariant behawioralny otępienia czołowo-skroniowego (ang. behavioural variant of Frontotemporal Dementia)

CBS: zespół korowo-podstawny (ang. Corticobasal Syndrome)

CR: rezerwa poznawcza (ang. Cognitive Reserve)

eoAD: choroba Alzheimera o wczesnym początku (ang. early-onset Alzheimer's Disease)

FCD: czynnościowe zaburzenia poznawcze (ang. Functional Cognitive Disorder)

FTD: otępienie czołowo-skroniowe (ang. Frontotemporal Dementia)

FTD-MCI: łagodne zaburzenie poznawcze z wczesnymi symptomami charakterystycznymi dla otępienia czołowo-skroniowego (ang. Frontotemporal Dementia – Mild Cognitive Impairment)

fvAD: wariant czołowy choroby Alzheimera (ang. frontal variant of Alzheimer's Disease)

LBD: otępienie z ciałami Lewy’ego (ang. Lewy Body Dementia)

LBD-MCI: łagodne zaburzenie poznawcze związane z podwyższonym ryzykiem rozwoju otępienia z ciałami Lewy’ego (ang. Lewy Body Dementia – Mild Cognitive Impairment)

loAD: choroba Alzheimer’a o późnym początku (ang. late-onset Alzheimer’s Disease)

M-ACE: skrócona wersja skali funkcjonowania poznawczego Addenbrooke’a (ang. Mini Addenbrooke’s Cognitive Examination, Mini-ACE, MACE)

MCI: łagodne zaburzenia poznawcze (ang. Mild Cognitive Impairments)

MMSE: Krótka Skala Oceny Stanu Psychicznego (ang. Mini Mental State Examination)

MoCA: Montrealska skala oceny funkcji poznawczych (ang. Montreal Cognitive Assessment)

PCA: zanik korowo-tylny; wariant wzrokowy choroby Alzheimer’a (ang. Posterior Cortical Atrophy)

PD: choroba Parkinsona (ang. Parkinson’s Disease)

PD-MCI: łagodne zaburzenie poznawcze obejmujące wczesne symptomy otępienia w przebiegu choroby Parkinsona (ang. Parkinson’s Disease – Mild Cognitive Impairment)

PDD: otępienie w przebiegu choroby Parkinsona (ang. Parkinson’s Disease Dementia)

PPA: afazja pierwotna postępująca (ang. Primary Progressive Aphasia)

PSP: postępujące porażenie nadjądrowe (ang. Progressive Supranuclear Palsy)

SCD: subiektywne poczucie pogorszenia funkcji poznawczych (ang. Subjective Cognitive Disorder)

STMS: Krótki Test Stanu Psychicznego (ang. Short Test of Mental Status)

svPPA: otępienie semantyczne (ang. semantic variant of Primary Progressive Aphasia)

VaMCI, VCI-ND: łagodne zaburzenie poznawcze z podwyższonym ryzykiem otępienia naczyniopochodnego (ang. Vascular Mild Cognitive Impairment, Vascular Cognitive Impairment – No Dementia)

## Wstęp

Rozwój nowoczesnych technologii i rewolucyjny postęp w obszarze rozpoznawania i leczenia schorzeń przyczyniają się do wydłużenia życia człowieka, uwidaczniając coraz to nowsze wyzwania w zakresie organizacji życia codziennego i pomocy w funkcjonowaniu osobom starszym. Z danych Banku Światowego wynika, że przewidywana długość życia człowieka (ang. Life Expectancy at Birth), rozumiana jako hipotetyczna długość życia dla osób urodzonych w danym czasie i żyjących w określonych warunkach, obliczana z uwzględnieniem zmiennych dotyczących umieralności w danej populacji, wzrosła z 52 lat dla osób urodzonych w latach sześćdziesiątych XX wieku do 72 lat dla populacji urodzonej w drugiej dekadzie XXI wieku, ze znacznym zróżnicowaniem w zależności od warunków życia i dostępności do opieki zdrowotnej w różnych częściach świata (The World Bank, b.d.). Z kolei szacowana długość życia w krajach Unii Europejskiej wynosi obecnie blisko 80 lat (Eurostat, 2020b), tj. 83,5 dla kobiet i 78,3 dla mężczyzn. Prognozy średniej oczekiwanej długości życia w zdrowiu i aktywności, w oparciu o współczynnik oczekiwanej długości życia bez niepełnosprawności (ang. Healthy Life Years) pokazują, że na terenie państw zrzeszonych w Unii Europejskiej zdrowie i sprawność będą dane średnio do 64,2 roku życia kobietom i do 63,7 roku życia mężczyznom, co stanowi około 80% całkowitej oczekiwanej długości życia. W Polsce kobiety mają szansę dorównać przeciętnej europejskiej, natomiast mężczyźni zachowają sprawność krócej, do niespełna 61 roku życia. Dla porównania, w Szwecji, kobiety mają szansę żyć w zdrowiu do 72, a mężczyźni niemal do 74 roku życia (Eurostat, 2020a).

Do najpoważniejszych czynników inwalidyzujących osoby starsze należą choroby przewlekłe, zarówno związane z ograniczeniami ruchowymi i ich konsekwencją w postaci utraty mobilności, jak i wynikające ze schorzeń somatycznych i zaburzeń psychicznych, w tym chorób neurodegeneracyjnych. W świetle danych opublikowanych przez Światową Organizację Zdrowia we wrześniu 2019 roku (World Health Organization, 2019a), aktualnie 50 milionów ludzi żyje z otępieniem, z czego 60% w państwach biednych i rozwijających się. Każdego roku przybywa ok. 10 milionów

nowych rozpoznań, natomiast prognozy wskazują, że w 2030 roku liczba chorych przekroczy 82 miliony, a w 2050 aż 152 miliony ludzi. Oznacza to, że za 30 lat 5–8% całej populacji będzie żyło z otępieniem (World Health Organization, 2019b). Wiele z tych osób dowie się o chorobie na etapie zaawansowanym, gdyż wbrew przyjętym standardom myślenia o zdrowiu w starości, w przypadku otępienia pierwsze objawy bywają bagatelizowane (*Alzheimer's Disease International*, 2019). Tymczasem wczesne wykrywanie symptomów zaburzeń poznawczych warunkuje podjęcie najbardziej skutecznych form leczenia i metod terapeutycznych u osób zagrożonych otępieniem (Orsulic-Jeras i wsp., 2019), a także doświadczających trudności w funkcjonowaniu poznawczym spowodowanych innymi schorzeniami somatycznymi oraz psychicznymi (Pennington i wsp., 2019; Hamid i wsp., 2019; Bhome i wsp., 2019).

Istotne zmiany w odniesieniu do sposobu myślenia o osobach z zaburzeniami funkcji poznawczych w przebiegu neurodegeneracji przynosi nowa operacjonalizacja rozpoznań w tym obszarze, co do której osiągnięto konsensus i która stanie się obowiązującą w 2022 roku (First i wsp., 2021). W ICD-11 wprowadza się kategorię zaburzeń neuropoznawczych (Neurocognitive Disorders), analogicznie do zmian zaimplementowanych już w DSM-5, celem uzgodnienia obu klasyfikacji na różnych poziomach, w tym organizacyjnym dotyczącym kategorii diagnostycznych oraz grup zaburzeń. Warto zwrócić uwagę, że rozdział zaburzeń neuropoznawczych z kodami 6D70–6E0Z, obejmuje nieco inny, węższy zakres zaburzeń psychicznych niż analogiczny podrozdział w ICD-10 (kodowany: F00–F09), przy jednoczesnej możliwości uwzględnienia etiologii zaburzeń w kontekście nowych teorii, jak i klinicznego charakteru zaburzenia i dominujących objawów (Krawczyk i wsp., 2020). W niniejszej pracy zdecydowano się operować obowiązującą aktualnie klasyfikacją ICD-10, w myśl której konstruowano prezentowane badania, ze świadomością nadchodzących zmian, implikujących nie tylko wprowadzenie nowej terminologii, ale również reorganizacji rozumienia zaburzeń, zarówno w aspekcie naukowym, klinicznym, jak i w świadomości społecznej, w szczególności w aspekcie destygmatyzacji omawianych rozpoznań (Gaebel i wsp., 2019).

W minionej dekadzie nastąpił intensywny rozwój badań mających na celu leczenie i poprawę jakości życia osób z zaburzeniami poznawczymi. Przykładowo, podejmowane są próby syntezy molekuł zdolnych do przekroczenia bariery krew – mózg



do celowego dostarczenia leku do uszkodzonej tkanki przy użyciu nanocząsteczek i innych wysokospecjalistycznych technologii (por. Arya i wsp., 2019; Saeedi i wsp. 2019; Salles i wsp. 2018). Ciągle jednak brakuje dowodów naukowych na skuteczność dopuszczonych do obrotu leków, a stosowane środki mają na celu najwyżej spowolnienie rozwoju choroby. Coraz większą wagę przykłada się zatem do propagowania zachowań o charakterze neuroprotekcijnym w ramach programów profilaktycznych. Według analizy Kurpas i wsp. (2015), dane generowane w oparciu o Evidence Based Medicine potwierdzają korzyści płynące ze wsparcia zachowań edukacyjnych i profilaktycznych w naturalnym środowisku funkcjonowania pacjenta, a prozdrowotne nawyki zmniejszają ryzyko i opóźniają wystąpienie niepełnosprawności. W efekcie możliwe jest ograniczenie zewnętrznego wsparcia rodzinnego, socjalnego oraz nakładów finansowych związanych z leczeniem (Kurpas i wsp., 2015).

Wczesna profilaktyka otępienia obejmuje szeroko zakrojone badania populacji osób starszych oraz identyfikację zachowań i stylów życia sprzyjających neurodegeneracji. Jednym z elementów wczesnego wykrywania czynników rozwoju otępienia jest badanie sprawności poznawczych przy użyciu metod przesiewowych u osób z grupy ryzyka (Gabryelewicz i wsp., 2019) oraz pogłębionej diagnostyki neuropsychologicznej w celu identyfikacji funkcji deficytowych oraz obszarów o charakterze zasobów (World Health Organization, 2019b; Gabryelewicz i wsp., 2019). Kolejnym z działań profilaktycznych jest aktywizacja osób starszych poprzez realizację kompleksowych form wsparcia, rehabilitacji i rozwoju osobistego, w tym psychoterapii wspierającej w budowaniu przekonań i programów postępowania uwzględniających wyzwania płynące z szybko zmieniającej się i w wielu obszarach nieprzewidywalnej przyszłości.

# **1 Zaburzenia funkcji poznawczych u osób starszych**

## **1.1 Pogorszenie funkcjonowania poznawczego w kontekście naturalnych procesów starzenia się mózgu**

W świetle aktualnego stanu wiedzy, jak i rekomendacji co do postępowania wobec osób zagrożonych otępieniem sformułowanych przez światowe gremia naukowe w oparciu o dane oparte na faktach, różnicowanie naturalnych procesów starzenia oraz prodromalnych objawów chorób neurodegeneracyjnych jest jednym z podstawowych wyzwań dla nauki i opieki zdrowotnej w odniesieniu do osób w podeszłym wieku (World Health Organization, 2019b). Na świecie prowadzi się rozliczne badania zarówno w zakresie morfologii i fizjologii starzejącego się mózgu, jak i funkcjonalnych manifestacji tych procesów (Cole i wsp., 2019; Mattson i wsp., 2018). Specyficzne konfiguracje zmian w badaniach neuroobrazowych mózgu zdają się predestynować do rozwoju określonych form neurodegeneracji (Cole i wsp., 2017). Wnioski z badań neuronów oraz gospodarki biochemicznej dojrzałego mózgu potwierdzają narastającą z czasem tendencję do zmniejszania się masy i objętości struktur ośrodkowego układu nerwowego, określanego mianem atrofii (Camandola i wsp., 2017). Wyróżniono kilka komórkowych oraz molekularnych mechanizmów starzenia się mózgu związanych z nieprawidłowym metabolizmem i dystrybucją energii, w tym dysfunkcji mitochondrialnych, mechanizmów wynikających ze stanów zapalnych, nieprawidłowości w obrębie komórek glejowych, czy zaburzeń aktywności neuronalnej (Mattson i wsp., 2018; Klimova i wsp., 2017). Badania neurobiologiczne wykazały szczególne nasilenie tego zjawiska w obszarach kory asocjacyjnej czołowej oraz korze ruchowej (Dumitriu i wsp., 2010). Stwierdzono również istotne różnice osobnicze oraz płciowe. W przypadku obu płci starszy wiek jest związany z gwałtownymi spadkami objętości komórek nerwowych w wielu obszarach mózgu, przy czym różnice płciowe w tym zakresie zaobserwowano w obszarach czołowych, skroniowych i ciemieniowych, w odniesieniu do schorzeń somatycznych takich jak nadciśnienie tętnicze czy hipercholesterolemia (Armstrong i wsp., 2019). Zjawiska te mają charakter powolny, zaczynają się po 60. roku życia (Niewiadomska, 2005; Gawron i wsp., 2014). Z uwagi na

lokalizację omawianego procesu, jego manifestacja w funkcjonowaniu pacjenta polega na spowolnieniu dynamiki procesów poznawczych, czyli szybkości procesów przetwarzania informacji, a także osłabieniu funkcji wykonawczych związanych z intencją oraz kontrolą przebiegu procesów kognitywnych. Pogorszeniu ulegają również procesy uwagowe, obejmujące koncentrację, selektywność i trwałość procesu przetwarzania informacji na wejściu, jak i pamięć operacyjna pozwalająca na obróbkę materiału mnesticznego z udziałem procesów myślenia oraz w odniesieniu do posiadanej wiedzy, czyli funkcje, za których przebieg odpowiadają struktury czołowe korowo-podkorowe (Nissim i wsp., 2017). Największe zmiany funkcjonalne zachodzą w korze przedczołowej przyśrodkowej, oczodołowej oraz grzbietowo-bocznej, z czego wynika koncepcja szybszego starzenia się czołowych części mózgu (ang. Frontal Aging Hypothesis) (Harada i wsp., 2013; Gawron i wsp., 2014). Płaty czołowe są kluczową strukturą dla wielu złożonych układów funkcjonalnych, angażujących również inne struktury mózgowe poprzez pięć pętli czołowo-podkorowych, a ich uszkodzenia powodują, poza spowolnieniem psychoruchowym, również pogorszenie wykonania zadań polimodalnych wymagających intensywnego udziału procesów motywacyjnych oraz kontroli zachowania (Jodzio, 2008). Wtórnią konsekwencją przytoczonych deficytów jest pogorszenie zapamiętywania nowych informacji, w szczególności w sytuacji obecności dystraktorów oraz braku powtórzeń. Z tego powodu najczęściej zgłaszaną przez osoby starsze skargą jest subiektywne poczucie pogorszenia pamięci.

Z kolei neurozwyrodnieniowa koncepcja naturalnych procesów starzenia się mózgu wypływa z badań dowodzących występowania tych samych zmian patologicznych u osób zdrowych, co u pacjentów z chorobą Alzheimera, przy czym progresja nagromadzenia  $\beta$ -amyloidowych blaszek starczych w drugiej grupie następuje w sposób znacznie szybszy i bardziej agresywny (Bilgel i wsp., 2018, Gawron i wsp., 2014). W niepatologicznych procesach starzenia nie obserwuje się masywnego spadku liczby neuronów w hipokampie, strukturze kluczowej dla prawidłowego przebiegu procesów mnesticznych, a jedynie stopniowe upośledzenie morfologii i aspektów czynnościowych, w tym aktywności bioelektrycznej, a w konsekwencji obniżoną zdolność tworzenia połączeń synaptycznych (Castelli i wsp., 2019). Odzwierciedleniem

neurodegeneracyjnego procesu w obrazie klinicznym u osoby chorej są najczęściej narastające deficyty funkcji mnesticznych, głównie pamięci epizodycznej, procesów uczenia się i stopniowo kolejnych obszarów funkcjonowania poznawczego. Jednocześnie dowiedziono, że częstotliwość występowania  $\beta$ -amyloidowych blaszek w badaniach markerów biologicznych w każdej grupie wiekowej jest bardziej rozpowszechniona niż manifestacja kliniczna AD (choroba Alzheimera, ang. Alzheimer's Disease) i jest blisko trzykrotnie wyższa u kobiet i mężczyzn w wieku powyżej 85 lat, co tłumaczy się bezobjawowym przebiegiem choroby Alzheimera (Jack i wsp., 2019).

Kolejna koncepcja naturalnych procesów starzenia w kontekście pogarszania się sprawności poznawczych wywodzi się ze zjawiska asymetrii półkulowej i wskazuje na podobieństwa deficytów kognitywnych u zdrowych osób starszych i pacjentów z uszkodzeniami prawej półkuli; u obu tych grup obserwuje się szybsze słabnięcie funkcjonalne struktur niezaangażowanych w realizację funkcji językowych. (Kong i wsp., 2018; Gawron i wsp., 2014). Powyższe obserwacje sformułowano głównie w odniesieniu do wyników badań neuropsychologicznych, z których wynika, że osoby starsze dłużej przetwarzają bodźce wzrokowo-przestrzenne, niż werbalne, gorzej je zapamiętują i odtwarzają (Jenkins i wsp., 2000). Ponadto, osoby starsze, podobnie jak pacjenci z uszkodzeniami prawej półkuli mózgu, mają trudności z uczeniem się według określonego kryterium, częściej też wtrącają lub persewują słowa z wyuczonego materiału (Delis i wsp., 2010). Jak przytaczają Gawron i wsp., badania przy użyciu funkcjonalnego rezonansu magnetycznego wykazały, że efektywność procesu uczenia się przez osoby starsze na poziomie podobnym do osób młodych uzależniona jest od siły i rozległości pobudzenia prawego dolnego zakrętu czołowego i prawego płata skroniowego – które musi być równie silne w obu obszarach. (Gawron i wsp., 2014). Badania Royalla i wsp. (2005) potwierdzają trudności w zakresie wykonywania zadań obejmujących niewerbalne aspekty funkcji wykonawczych i wzrokowo-przestrzennych u osób powyżej 80. roku życia, gdzie monitorowano stan poznawczy przez okres trzech lat, w próbie 547 seniorów bez patologii w zakresie układu nerwowego, co przemawia za hipotezą o przewadze czynnościowej lewej półkuli w starości lub/i szybszym starzeniu się półkuli prawej. W dalszych badaniach weryfikowano sprawności poznawcze związane

z asymetrią półkulową dotyczące rozpoznawania twarzy (Zhen i wsp., 2015), wybranych aspektów funkcji uwagowych i wzrokowo-przestrzennych (Zago i wsp., 2017; Zhen i wsp., 2015) oraz myślenia (Turner i wsp., 2015). Wspomniane koncepcje weryfikowane są w odniesieniu do coraz bardziej szczegółowych aspektów przetwarzania poznawczego, trudnych do oceny w kontekście opieki zdrowotnej. Jednakże wiedza dotycząca mechanizmów starzenia się mózgu i ich funkcjonalnych manifestacji pozwala budować narzędzia diagnostyki neuropsychologicznej charakteryzujące się wysoką czułością w zakresie wykrywania wybiórczych, wczesnych symptomów chorobowych o różnym podłożu. Oczekiwania wobec takich narzędzi obejmują nie tylko odpowiednie właściwości psychometryczne, ale również użyteczność na poziomie screeningowym, związanym z ekonomicznym i czasowym aspektem badań. W literaturze przedmiotu brak jednoznacznego stanowiska w zakresie operacjonalizacji stanów przejściowych pomiędzy pełną sprawnością poznawczą, deficytami związanymi z naturalnymi procesami starzenia się, a łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych (Fjell i wsp., 2014; Gabryelewicz i wsp., 2018).

Przesiewowa diagnostyka sprawności kognitywnych ma zatem na celu:

- dostarczenie informacji o specyficznych trudnościach pacjenta w codziennym funkcjonowaniu w związku ze stwierdzonymi deficytami poznawczymi i w odniesieniu do informacji z wywiadu,
- dostarczenie programów postępowania terapeutycznego adekwatnych do potrzeb i możliwości pacjenta,
- uzupełnienie lekarskiego procesu diagnostycznego, w tym o informacje o subtelnych symptomach, na podstawie których pacjent może zostać zakwalifikowany do uczestnictwa w dalszych procedurach medycznych.

## **1.2 Deficyty poznawcze w łagodnych zaburzeniach poznawczych (ang. Mild Cognitive Impairments, MCI)**

Najnowsze badania dostarczają szeregu informacji na temat specyfiki deficytów poznawczych u pacjentów z wczesnymi objawami neurodegeneracji o różnym patomechanizmie, jak również u pacjentów zaburzeniami czynnościowymi i subiektywnym poczuciem pogorszenia sprawności. Aktualnie, pod wpływem szeregu metaanaliz, formułowane są coraz dokładniej zoperacjonalizowane kryteria MCI pod kątem ryzyka konwersji do otępienia w przebiegu różnych schorzeń, w tym choroby Alzheimera, otępienia z ciałami Lewy’ego, czy choroby Parkinsona (Goldman i wsp., 2018; Donaghy i wsp., 2018; Kim i wsp., 2019). Wnioski z badań Petersena i wsp., prowadzonych w pięciu grupach wiekowych, są następujące: osoby, u których stwierdzono MCI, są w większym stopniu zagrożone otępieniem niż osoby z grup kontrolnych. Jednocześnie, jak dowiedziono, w przypadku MCI możliwe były: powrót do przedchorobowej sprawności (u 14,4–55% osób z rozpoznaniem MCI), ustabilizowanie stanu na poziomie łagodnych zaburzeń oraz konwersja do otępienia. Łagodne zaburzenia poznawcze wystąpiły u 6,7% badanej populacji osób w 60–64. r.ż, 8,4% u osób 65–69-letnich, 10,1% u osób w wieku 70–74 lat, 14,8% u osób w wieku 75–79 lat i 25,2 % w grupie osób od 80 do 84 r.ż. Konwersja do otępienia wystąpiła u 14,9% osób powyżej 65. roku życia, u których monitorowano stan przez dwa lata (Petersen i wsp., 2018). Dla porównania, w innych metaanalizach częstotliwość występowania MCI u osób w wieku 60–90 lat została potwierdzona u 16–20%, natomiast otępienie rozwinęło się u 20–40% badanych z MCI, przy wzroście o 10–15% z każdym rokiem. U blisko 20% osób ze zdiagnozowanym MCI stwierdzono wycofanie deficytów (Roberts i wsp. 2013).

W raporcie opublikowanym w 2018 roku, prezentującym inklinacje praktyczne w odniesieniu do MCI, przyjęto kryteria obejmujące występowanie ubytków kognitywnych przy minimalnych trudnościach w zakresie czynności życia codziennego mierzonych skalami ADL (ang. Activities of Daily Living). W procesie diagnostycznym zaleca się przeprowadzanie testów funkcji poznawczych przy użyciu walidowanych narzędzi przesiewowych, a u osób z wynikiem sugerującym MCI – przeprowadzenie dodatkowej, obiektywnej diagnostyki. Ponadto, zaleca się badanie w kierunku zaburzeń

funkcjonalnych (rozumianych jako trudności ograniczające niezależność w zakresie radzenia sobie z czynnościami życia codziennego), których obecność jest warunkiem koniecznym rozpoznania oraz różnicowania MCI i otępienia (Petersen i wsp., 2018). W kontekście rozwoju wiedzy, jak i działań w zmierzających w kierunku destygmatyzacji chorób neurodegeneracyjnych, w klasyfikacji DSM-V, a także w nadchodzącej nowej ICD-11, wprowadza się termin „łagodnego zaburzenia neuropoznawczego” (ang. Mild Neurocognitive Disorder), odnoszącego się do stanu „przedotępiennego” z dyskretnymi zaburzeniami poznawczymi wykraczającymi poza normy wiekowe, ale nie spełniającego kryteriów otępienia (Sachs-Ericsson i wsp., 2015; Gaebel i wsp., 2018).

Obserwacje odmienności deficytów prezentowanych przez pacjentów z MCI zaowocowały powstaniem modelu różnicowania podtypów łagodnych zaburzeń poznawczych zaproponowanym przez Petersena (2004). Składa się nań:

- podtyp amnestyczny MCI (ang. amnesic Mild Cognitive Impairment, aMCI) obejmujący izolowane zaburzenia pamięci oraz zaburzenia pamięci i jednocześnie innych funkcji poznawczych,
- podtyp nieamnestyczny MCI obejmujący izolowane zaburzenia funkcji niezwiązanych z pamięcią lub zaburzenia wielu funkcji niezwiązanych z pamięcią.

W kolejnych latach, w oparciu o dalszą analizę badań specyficznych symptomów prodromalnych otępień o różnej etiopatologii, podjęto próby wyodrębnienia profili neuropsychologicznych zaburzeń poznawczych, które mogą sugerować rozwój określonych schorzeń:

- AD-MCI: łagodne zaburzenie poznawcze z profilem prodromalnych deficytów charakterystycznych dla choroby Alzheimera (ang. Alzheimer’s Disease – Mild Cognitive Impairment). Obraz kliniczny obejmuje występowanie wczesnych zaburzeń pamięci epizodycznej w postaci stopniowego i postępującego zaburzenia pamięci polegającego głównie na upośledzeniu przypominania, mimo wcześniejszego wyuczenia się nowego materiału pamięciowego, zgłaszane przez pacjenta lub kompetentnego informatora. Deficyty mogą mieć charakter izolowany lub współwystępować z innymi dysfunkcjami poznawczymi, które

- mogły wystąpić wraz z problemami z pamięcią lub później, w miarę progresu choroby (Galluci i wsp., 2018; Barczak, 2018; Rizzi i wsp., 2014; Ho i wsp., 2018),
- PD-MCI: łagodne zaburzenie poznawcze obejmujące wczesne symptomy otępienia w przebiegu choroby Parkinsona (ang. Parkinson's Disease Dementia, PDD), takie jak obniżenie funkcji wykonawczych, pamięci operacyjnej, szybkości reakcji psychomotorycznych, funkcji uwagowych i wzrokowo-przestrzennych, przy czym częściej niż w AD i LBD (otępienie z ciałami Lewy'ego, ang. Lewy Body Dementia) zaburzenia dotyczą pojedynczej domeny poznawczej (Cammisuli i wsp., 2019; Wood i wsp., 2016; Dorsey i wsp., 2018; Adwani i wsp., 2016),
  - LBD-MCI: łagodne zaburzenie poznawcze z profilem prodromalnych deficytów charakterystycznych dla otępienia z ciałami Lewy'ego (ang. Lewy Body Dementia), charakteryzujące się znacznymi fluktuacjami stanu poznawczego, obniżeniem procesów uwagi dowolnej, zaburzeniami percepcji wzrokowej, z możliwymi współwystępującymi halucynacjami wzrokowymi, związane z podwyższonym ryzykiem otępienia z ciałami Lewy'ego (Metzler-Baddeley, 2007; Hamilton i wsp., 2008; Harciarek i wsp., 2008; Kane i wsp., 2018; Barczak i wsp., 2015),
  - FTD-MCI: łagodne zaburzenie poznawcze z profilem prodromalnych deficytów charakterystycznych dla otępienia czołowo-skroniowego (ang. Frontotemporal Dementia – Mild Cognitive Impairment), którego obraz kliniczny obejmuje obniżenie sprawności w zakresie funkcji językowych, w szczególności fluencji semantycznej, aktualizacji nazw, obniżenia funkcji wykonawczych, uwagi, myślenia, oraz symptomy o charakterze zmian w zachowaniu, osobowości, empatii, teorii umysłu, przy czym obraz deficytów może być zróżnicowany, podobnie jak postaci otępienia czołowo skroniowego: afazja pierwotnie postępująca i wariant behawioralny (van den Berg i wsp., 2017; Rasmussen i wsp., 2018; Johnen i wsp., 2019),
  - VaMCI, VCI-ND: łagodne zaburzenie poznawcze z profilem prodromalnych deficytów charakterystycznych dla otępienia naczyniopochodnego (ang. Vascular



Mild Cognitive Impairment, Vascular Cognitive Impairment – No Dementia), obejmujące wybiórcze obniżenie sprawności poznawczych, w tym uwagi, pamięci, funkcji językowych, postępujące w sposób skokowy i uwarunkowane lokalizacją uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego (Ma i wsp., 2015; Harrison i wsp., 2016; Wolters i wsp., 2019).

Osobną kategorię deficytów kognitywnych stanowią czynnościowe zaburzenia poznawcze (ang. Functional Cognitive Disorder, FCD) związane z subiektywnym poczuciem deficytów poznawczych, których obraz jest nieswoisty dla żadnego konkretnego rozpoznania medycznego, lub gdzie stwierdza się rozbieżności pomiędzy subiektywnym i obiektywnie obserwowanym stanem poznawczym. Etiologia jest wieloczynnikowa i przyjmuje się, że w dużej mierze uwarunkowana czynnikami psychologicznymi (Pennington i wsp., 2019; Hamid i wsp., 2019). Z uwagi na różnorodność pacjentów z podejrzeniem FCD prowadzonych jest wiele badań weryfikujących możliwe współwystępowanie deficytów poznawczych zarówno z chorobami somatycznymi, jak i w przebiegu chorób psychicznych, np. w depresji (Bhome i wsp., 2019), chorobie dwubiegunowej, schizofrenii (Green, 2006), epilepsji, zaburzeniach snu (Aji i wsp., 2019), fibromialgii, czy też w zespole chronicznego zmęczenia (Teodoro i wsp., 2018). Badane są również zależności między FCD i MCI, które nie wykazują tendencji do progresu do otępienia. Badani z tej grupy zachowują zwiększone przyszłe ryzyko MCI lub otępienia w porównaniu z tymi, u których nie zostało wcześniej zdiagnozowane FCD (Aerts i wsp., 2017). U osób sporadycznie zgłaszających problemy poznawcze ryzyko progresji nie jest wyższe niż u tych, którzy nigdy nie zgłaszali problemów poznawczych (Roehr, 2016).

Różnicowanie zaburzeń poznawczych u osób starszych chorych somatycznie i psychicznie jest bardzo trudne ze względu na podobieństwo obrazu klinicznego wielu schorzeń do wczesnego stadium chorób neurodegeneracyjnych. W badaniach Pennington i wsp. (2019) wykazano, że osoby z FCD równie często, co pacjenci z MCI, zgłaszają pogorszenie funkcjonowania poznawczego. Już wcześniejsze doniesienia sugerowały, że subiektywne poczucie pogorszenia funkcji poznawczych (ang. Subjective Cognitive Disorder, SCD) u pacjentów z objawami czynnościowymi jest równie duże, jak u osób

z organiczną chorobą neurologiczną, lub większe. Wyniki w przesiewowym teście funkcji poznawczych MoCA (Montrealaska Skala Oceny Funkcji Poznawczych, ang. Montreal Cognitive Assessment) w obu grupach nie różniły się statystycznie, natomiast były istotnie niższe w porównaniu z grupą kontrolną. W różnicowaniu pomiędzy SCD a MCI jako jedno z ważniejszych kryteriów przyjmuje się informacje o faktycznym istnieniu obserwowalnych deficytów uzyskane od kompetentnego obserwatora, które mogą przemawiać za neurodegeneracyjnym podłożem deficytów (Valech i wsp., 2015). Z kolei kluczem do diagnozy FCD może być niezależność objawów od zmiany sytuacji pacjenta, np. poprzez wykluczenie pewnych schorzeń, tzw. „odporność na bezpieczeństwo”, czy też poprzez nawracające wizyty u lekarzy. W tej grupie pacjentów częściej występowały choroby ogólnoustrojowe, psychiczne, alkoholizm, bezsenność, częściej pozostawali też w leczeniu środkami psychoaktywnymi (Valech i wsp. 2015). Kryteria diagnostyczne dla FCD są wciąż w trakcie ustaleń.

Najczęściej występujące deficyty poznawcze u osób starszych, związane zarówno z naturalnymi procesami starzenia się, jak i zachodzące wskutek schorzeń, powinny być identyfikowane możliwie wcześnie celem wdrożenia możliwych działań leczniczych. Zastosowanie szybkich i tanich, a zarazem wysoce informatywnych, narzędzi diagnostyki przesiewowej może stanowić ważny element procesu diagnostycznego. Wyodrębnione profile neuropsychologiczne mogą być pomocne w interpretacji trudności zgłaszanych przez pacjentów.

### **1.3 Rekomendacje dotyczące wykonywania badań przesiewowych funkcji poznawczych u osób starszych**

Istnieją rozmaite zalecenia co do przeprowadzania przesiewowych badań funkcji poznawczych u osób starszych, zarówno co do wieku, warunków (podstawowa *versus* specjalistyczna opieka zdrowotna), metod, jak i częstotliwości. Zgodnie z najnowszym stanowiskiem Amerykańskiego Towarzystwa Neurologicznego (ang. American Academy of Neurology), zaleca się coroczne badanie pacjentów w wieku 65 lat i starszych objętych opieką neurologiczną pod kątem zaburzeń poznawczych (Foster i wsp., 2019). Również Amerykańskie Towarzystwo Alzheimerowskie proponuje powtarzanie przesiewowych badań funkcji poznawczych raz do roku, zarówno u pacjentów z deficytami pamięci, jak i deklarujących trudności w funkcjonowaniu mogące sugerować zaburzenia innych domen poznawczych i zaburzenia w zakresie funkcjonowania emocjonalnego (Cordell i wsp., 2013). Dodatkowo, określono ramy dotyczące zalecanych narzędzi diagnostyki przesiewowej. I tak, test przesiewowy powinien trwać około pięć minut, posiadać walidację w obszarze podstawowej lub specjalistycznej opieki zdrowotnej, być łatwy do przeprowadzenia przez personel medyczny (niekoniecznie lekarza), mieć doskonałe właściwości psychometryczne (wysoką czułość i swoistość, niską stopę błędów), być neutralny językowo, edukacyjnie, kulturowo oraz bezpłatny (Cordell i wsp., 2013). Zbudowanie uniwersalnej metody diagnostycznej spełniającej jednocześnie powyższe wymagania jest ogromnym wyzwaniem.

Światowa Organizacja Zdrowia opracowuje własne rekomendacje, a w udostępnionych dotychczas dokumentach podkreśla się zasadność corocznego badania funkcji poznawczych u osób po 65. r.ż w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, brak jednak ostatecznego stanowiska dotyczącego konkretnych wskazań (World Health Organization, 2016). W Polsce obowiązują zalecenia Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego (Barczak i wsp., 2012), w świetle których testy przesiewowe powinny być wykonywane przez lekarzy wszystkich specjalności, psychologów, pielęgniarki oraz pracowników socjalnych po odpowiednim przeszkoleniu dotyczącym przeprowadzania oraz interpretacji określonego narzędzia. Jak wskazują eksperci, powinny one być wykonywane „u osób po 65 roku życia oraz u młodszych chorych z dodatnim wywiadem

rodzinnym w kierunku otępienia, u pacjentów ze schorzeniami wpływającymi na funkcjonowanie poznawcze (cukrzyca, choroby tarczycy, serca, płuc, wątroby, itd.) oraz u osób zgłaszających skargi na pogorszenie sprawności poznawczej” (Barczak i wsp., 2012, s. 18). Testem rekomendowanym ze względu na liczne opracowania dotyczące rzetelności, łatwość przeprowadzania, dostępność oraz możliwość oceny głębokości otępienia jest MMSE (Krótka Skala Oceny Stanu Psychicznego, ang. Mini Mental State Examination). Zaznacza się, że mimo komercjalizacji skali zaleca się używanie wszystkich dostępnych równoważnych wersji testu. Wynik w procesie interpretacji klinicznej powinien zostać skorygowany w odniesieniu do wieku i wykształcenia osoby badanej.

W badaniach nad trafnością MMSE wykazano, iż osoby z chorobą Alzheimera uzyskały istotnie niższe wyniki od osób z PD (choroba Parkinsona, ang. Parkinson’s Disease), depresją, łagodnymi zaburzeniami poznawczymi, czy schizofrenią. Osoby z otępieniem, bez względu na etiologię, uzyskały wyniki niższe od pozostałych grup w pytaniach dotyczących orientacji w czasie i miejscu, przypominania i rozumienia. Osoby z otępieniem o innej niż AD etiologii uzyskały niższe wyniki w zakresie zapamiętywania niż pacjenci z AD oraz niższe niż w pozostałych grupach wyniki w zakresie uwagi, liczenia, pisanie i rysowanie (Stańczak, 2013). Powyższe wyniki można stosunkowo łatwo wyjaśnić przyjętą w skali nomenklaturą. Poszczególne domeny poznawcze są konstruktami wielowymiarowymi. Nazewnictwo poszczególnych podtestów jest zatem związane z koniecznością pewnych uproszczeń. Podtest „zapamiętywanie” ocenia *de facto* funkcje uwagowe i językowe, a dokładniej powtarzanie. Dopiero część „przypominanie” odnosi się do sprawności mnesticznych, głównie pamięci krótkotrwałej, z uwagi na niewielki odstęp czasowy od „zapamiętywania”. Zadanie określone mianem „rozumienia”, poza weryfikacją sprawności językowych w postaci interpretacji znaczenia złożonego polecenia, na poziomie analizy jakościowej pozwala uzyskać informacje o umiejętności zapamiętania i wykonania trzelementowego polecenia, a zatem o funkcjach wykonawczych, pamięci, a także praktyki. Z kolei w zadaniu „czytanie” ocenia się, oprócz samego aktu czytania, również rozumienie, koncentrację na instrukcji, zapamiętywanie jej i zrealizowanie zawartego w niej polecenia. W zadaniu „pisanie” uzyskanie jednego punktu wymaga

użycia szeregu sprawności językowych w celu ułożenia zdania, następnie zainicjowania i przeprowadzenia aktu ruchowego odnoszącego się do sprawności grafomotorycznej. „Rysowanie” pozwala ocenić analizę i syntezę wzrokową, zdolności wzrokowo-przestrzenne, a także prakcję konstrukcyjną.

W praktyce klinicznej nie zaleca się stosowania MMSE jako jedynej metody w przesiewowej diagnostyce różnicowej. Wskazuje się niewystarczającą czułość tej metody w różnicowaniu innych niż AD form neurodegeneracji, w tym otępienia podkorowego, czy wczesnych faz otępienia (Barczak i wsp., 2012). Niekiedy pacjenci uzyskują wyższe wyniki, niż sugerowałyby to dane zebrane od pacjenta i opiekuna. Przydatna bywa jakościowa ocena wykonania. Warto zaznaczyć, że pacjenci z AD mają przede wszystkim problemy w orientacji w czasie i znaczne trudności w przypomnieniu wcześniej powtórzonych słów (Barczak, 2018; Wilmańska i wsp., 2008). Zaleca się również uzupełnienie badania Testem Rysowania Zegara lub testami MoCA i STMS (Krótki Test Stanu Psychicznego, ang. Short Test of Mental Status) w przypadku podejrzenia otępienia innego niż w przebiegu choroby Alzheimera (Barczak i wsp., 2012). W badaniach uzupełniających przesiewową diagnostykę neuropsychologiczną udowodniono znaczniejsze obniżenie sprawności poznawczych charakterystyczne dla uszkodzenia struktur czołowych w PSP (postępujące porażenie nadjądrowe, ang. Progressive Supranuclear Palsy) i FTD (otępienie czołowo-skroniowe, ang. Frontotemporal Dementia), niż w PD, mimo względnie wysokiej punktacji w MMSE (Slachevsky i wsp., 2004, za: Sitek i wsp., 2015). Z kolei zastosowanie MMSE we wstępnej diagnostyce LBD może być użyteczne w zakresie weryfikacji funkcji wzrokowo-przestrzennych – obserwowane są większe trudności z przerysowywaniem nakładających się pięciokątów oraz pamięci operacyjnej – seryjne odejmowanie siódemek (Barczak, 2013). Wskazane jest zatem uzupełnienie wyniku badania MMSE o rezultaty diagnostyki wykonanej przy użyciu innych skal do oceny funkcji wykonawczych i poszczególnych domen kognitywnych lub uzupełniających metod przesiewowych.

W ostatnim czasie pojawiają się również doniesienia obejmujące rekomendacje co do stosowania określonych metod diagnostycznych w warunkach podstawowej i specjalistycznej opieki zdrowotnej. Creavin i wsp. (2016) dowodzą, że test MMSE jest

użyteczny jako wsparcie diagnozy otępienia w podstawowej opiece zdrowotnej. Test MoCA według Beishon i wsp. (2019) poprawnie identyfikuje otępienie w 94% przypadków we wszystkich warunkach klinicznych, ale jego wyniki są zafałszowane z uwagi na wysoki odsetek fałszywie pozytywnych diagnoz. Stosowanie testu MoCA zalecane jest zatem jedynie w specjalistycznej, ale nie w podstawowej, opiece zdrowotnej (Davis i wsp., 2015). Zestawienie wyników analiz testów przesiewowych pod kątem ich użyteczności w podstawowej oraz specjalistycznej opiece zdrowotnej prezentuje Tabela 1.

**Tab. 1 Przegląd wybranych testów przesiewowych do badania funkcji poznawczych pod względem ich trafności w podstawowej i specjalistycznej opiece zdrowotnej**

	Dostępność	Rekomendacje dla podstawowej opieki zdrowotnej	Rekomendacje dla specjalistycznej opieki zdrowotnej
MMSE	skomercjalizowany, arkusze i podręcznik do zakupu w PTP*	tak	tak
Mini-Cog	dostępny	tak	tak
MoCA	dostępny, arkusze nieodpłatne	nie	tak

\* PTP – pracownia Testów Psychologicznych

Na uwagę zasługuje również opublikowany w 2019 roku protokół Cochrane’a, zgodnie z którym przeprowadzana jest aktualnie metaanaliza obejmująca ocenę zastosowania nowszych metod przesiewowych, w tym ACE-III (skala funkcjonowania poznawczego Addenbrooke’a, ang. Addenbrooke’s Cognitive Examination-III) i M-ACE (skrótowa wersja skali funkcjonowania poznawczego Addenbrooke’a, ang. Mini Addenbrooke’s Cognitive Examination; Mini-ACE) w wykrywaniu otępień i MCI (Beishon i wsp., 2019). Zatem prezentowane niżej zestawienia bazują na dostępnych obecnie wcześniejszych badaniach (Barczak, 2013, 2018; Hsieh i wsp., 2013, 2015) oraz praktyce klinicznej. Tabela 2 prezentuje praktyczne aspekty najczęściej wykorzystywanych w Polsce testów przesiewowych z uwzględnieniem ACE-III i M-ACE.

**Tab. 2 Praktyczne aspekty wykorzystania wybranych testów przesiewowych do badania funkcji poznawczych**

	MMSE	Mini-Cog	MoCA	ACE-III	M-ACE
Czas wykonania i oceny	5–10 min	3–5 min	10–15 min	15–30 min	5–10 min
Dostępność arkuszy	łatwa, arkusze płaćne, 1 wersja	łatwa, bezpłatne, 6 wersji	łatwa, bezpłatne, 1 wersja	łatwa, bezpłatne, 3 wersje	łatwa, bezpłatne, 3 wersje
Dostępność instrukcji/podręcznika w języku polskim	dostępne	brak	instrukcja dostępna	instrukcja dostępna	instrukcja dostępna
Czułość na wykrycie MCI	średnia	niska	średnia	wysoka	wysoka
Czułość na wykrycie otępienia	wysoka	wysoka	wysoka	wysoka	wysoka
Możliwość oceny nasilenia zaburzeń	wysoka	średnia	niska	wysoka	średnia
Przydatność w diagnostyce różnicowej	średnia	niska	niska	wysoka	średnia
Korekta pod kątem wieku i wykształcenia	dostępna	brak	dostępna	w opracowaniu	w opracowaniu

Źródło: B. Kaczmarek. (2020). Zastosowanie testu Mini-ACE jako alternatywy wobec MMSE i MoCA w przesiewowej ocenie funkcji poznawczych. *Geriatría, 14*, 24.

Zastosowanie skali ACE-III jako metody badań przesiewowych oraz narzędzia przydatnego w różnicowaniu wariantów otępień opisywano wielokrotnie. W artykule z 2017 r. Sitek i wsp. prezentują użyteczną z punktu widzenia klinicysty analizę jakościową profilu wykonania skali ACE-III w różnicowaniu otępień. I tak, w chorobie Alzheimera o późnym początku (ang. late-onset Alzheimer’s Disease, loAD) obecne jest obniżenie wyników podskali oceniającej pamięć (znacząco niższy poziom wykonania, niż pozostałych zadań, jest charakterystyczny dla amnestycznego typu AD), a także orientację w czasie i miejscu (pierwsze części skali do badania uwagi) oraz fluencję słowną i – w mniejszym nasileniu – funkcje językowe i wzrokowo-przestrzenne.

U osób z zaburzeniami pamięci epizodycznej, szczególnie odtwarzania po odroczeniu, oraz semantycznej (próba fluencji słownej i nazywania) może wystąpić amnestyczne MCI z tendencją do konwersji do AD (Galton i wsp., 2005).

W AD o wczesnym początku (ang. early-onset Alzheimer’s disease, eoAD) w wykonaniu ACE-III można spodziewać się dużego zróżnicowania zaburzeń, w tym uwagi, pamięci oraz funkcji wzrokowo-przestrzennych, głównie konstrukcyjnych, oraz

funkcji wykonawczych; te ostatnie uwidaczniają się w niskich wynikach uzyskanych w podskali fluencji słownej. Z kolei w czołowym wariantcie choroby Alzheimera (ang. frontal variant Alzheimer's Disease, fvAD) istotnie obniżone są: fluencja słowna oraz wyniki podskali pamięci, a w PCA (zanik korowo-tylny, ang. Posterior Cortical Atrophy), czyli wariantcie wzrokowym AD, pacjenci uzyskują bardzo niską punktację w podskalach badających sprawności wzrokowo-przestrzenne i obniżoną w skali badającej funkcje językowe, głównie z powodu zaburzeń nazywania oraz czytania (Barczak i wsp., 2014). W afazji pierwotnej postępującej wyniki ACE-III są istotnie obniżone, przy czym w stopniu niewielkim w wariantcie non-fluent (afazja pierwotna postępująca, ang. Primary Progressive Aphasia, PPA) (Hsieh i wsp., 2013), w największym zaś – w wariantcie logopenicznym, w którym występuje najszybszy progres utraty sprawności poznawczych. W badaniu neuropsychologicznym u tej grupy chorych stwierdza się istotne obniżenie fluencji fonemicznej przy nieco lepszych wynikach w zakresie fluencji semantycznej, a w wariantcie semantycznym (ang. semantic variant of Primary Progressive Aphasia, svPPA) – odwrotnie, istotne obniżenie wyników występuje w zakresie fluencji semantycznej przy nieco lepszych wynikach w zakresie fluencji fonemicznej. Co ciekawe, u tej grupy chorych stosunkowo długo zachowana jest zdolność kopiowania złożonych figur (zachowane funkcje wzrokowo-przestrzenne) przy utracie zdolności narysowania zegara (z uwagi na semantyczny aspekt tego zadania) (Sitek i wsp., 2018). W wariantcie behawioralnym otępienia czołowo-skroniowego (ang. behavioural variant of Frontotemporal Dementia, bvFTD) wyniki w ACE-III są generalnie obniżone, w naczyniopochodnym zwykle trudności sprawiają zadania z podskali „fluencja słowna”, przy czym warto odnotować, że chorzy z tej grupy wypadają w tym zadaniu gorzej, niż chorzy z AD. Wykonanie testu ACE-III przez pacjentów z chorobą Parkinsona charakteryzuje się wybiórczym obniżeniem wyników w zakresie fluencji słownej, a w bardziej zaawansowanych stadiach choroby również w podskalach badających uwagę i orientację, funkcje wzrokowo-przestrzenne, pamięć i – w najmniejszym stopniu – funkcje językowe. Pacjenci z atypowymi zespołami parkinsonowskimi uzyskują w ACE-III niskie wyniki w skalach badających fluencję słowną (szczególnie chorzy z PSP). W PSP oraz CBS (zespół korowo-podstawny,



ang. Corticobasal Syndrome,) obniżone są również wyniki w zadaniach badających funkcje językowe oraz wzrokowo-przestrzenne, w tym szczególnie w zakresie funkcji konstrukcyjnych i rysowania zegara, a w LBD, obok zaburzeń wzrokowo-przestrzennych, najwcześniej występują deficyty funkcji uwagi, w tym orientacji oraz pamięci, manifestujące się niskimi wynikami w analogicznych podskalach. W zadaniu polegającym na nazywaniu obrazków obniżenie wyników może być związane z błędami percepcyjnymi i podobnie, niskie wyniki w zadaniach wzrokowo-przestrzennych są charakterystyczne dla tej grupy. Co charakterystyczne, jest to grupa badanych przejawiająca trudności również w zadaniach nie angażujących funkcji konstrukcyjnych, podobnie jak pacjenci z PCA, dla których to zadanie jest niemal niewykonalne. Dla pozostałych chorych wykonanie tych zadań nie stanowi trudności (przy oczywistym założeniu braku schorzeń narządu wzroku uniemożliwiających wykonanie zadania). W ocenie różnicowej warto zwrócić uwagę, że w porównaniu do pacjentów z AD, chorzy z atypowymi zespołami parkinsonowskimi nie wykazują trudności w zakresie odtwarzania trzech słów po dystrakcji (Barczak i wsp., 2015). Wykorzystanie ACE-III w różnicowaniu chorób otępiennych i zaburzeń psychicznych również może dostarczyć istotnych informacji. Chorzy z depresją zwykle uzyskują niższe wyniki w podskalach fluencji słownej i pamięci, w szczególności w zakresie odtwarzania po odroczeniu, przy prawidłowym rozpoznawaniu. Z kolei obniżenie sprawności w podtestach badających funkcje językowe oraz wzrokowo-przestrzenne może stanowić wskazanie do rozszerzenia diagnostyki.

Zastosowanie testu ACE-III jako testu przesiewowego może stanowić ważny element w procesie diagnostycznym zaburzeń poznawczych u pacjentów w podeszłym wieku. Analiza ilościowego i jakościowego wykonania testu umożliwia postawienie wstępnych hipotez i ukierunkowanie dalszych badań. Wskazaniem do pogłębienia diagnostyki neuropsychologicznej, mimo uzyskania wysokich wyników w ACE-III, są: subiektywnie odczuwane deficyty poznawcze zgłaszane przez pacjenta lub opiekuna lub rozbieżności w wywiadzie, bardzo wysoki poziom funkcjonowania przedchorobowego, obserwacja w trakcie badania nasuwająca podejrzenie rozhamowania, apraksji mowy lub innych deficytów wymagających zastosowania specjalistycznych metod

diagnostycznych, jak również różnicowanie rzadkich wariantów chorób neurodegeneracyjnych (Sitek i wsp., 2017).

Z kolei M-ACE jest skróconą wersją ACE-III. W ramach weryfikacji jego trafności przebadano 242 osoby, w tym 28 z rozpoznaniem choroby Alzheimera, 23 z wariantem behawioralnym otępienia czołowo-skroniowego, 82 osoby z afazją pierwotną postępującą, 21 osób z otępieniem korowo-podstawnym oraz 78 osób z grupy kontrolnej. Jak podają autorzy, test charakteryzuje się wysoką czułością (0,85) i swoistością (0,87) dla punktu odcięcia  $\leq 25$  oraz bardzo wysokim prawdopodobieństwem otępienia dla punktacji  $\leq 21$  i niższej. Wykazano większą czułość testu, w porównaniu z MMSE, a także mniejsze ryzyko wystąpienia efektu sufitowego (Hsieh i wsp., 2015). W hiszpańskim badaniu kohortowym z udziałem osób z niskim wykształceniem i otępieniem mieszanym oraz grupy kontrolnej wykazano optymalną czułość (0,867) i swoistość (specyficzność) (0,870) w przedziale wyników pomiędzy 16/30, a 17/30 (Matias-Guiu i wsp., 2016).

Powyższe badania mają ogromną wartość ze względu na możliwość weryfikacji wyników w kierunku większej czułości, a co za tym idzie, minimalizacji odsetka rozpoznania fałszywie negatywnych, które mogłyby spowodować opóźnienie podjęcia właściwego leczenia oraz organizacji wsparcia i opieki. I podobnie, test o wyższej swoistości pozwala zredukować liczbę rozpoznania nieprawdziwie pozytywnych, które mogłyby istotnie wpłynąć na stan psychiczny pacjenta i jego otoczenia oraz podejmowanie niepotrzebnych zmian życiowych, choćby takich jak przeprowadzka, czy decyzji majątkowych (de Vugt i wsp., 2013). Ponadto, test charakteryzuje się wysoką trafnością w diagnozie zarówno otępienia, jak i łagodnych zaburzeń poznawczych. Wyniki w teście M-ACE powyżej punktów odcięcia wykluczają zarówno otępienie, jak i MCI. M-ACE okazał się być bardziej różnicujący w odniesieniu do diagnozowania MCI od testu MoCA, niż wskazywano we wcześniejszych badaniach porównawczych (Nasreddine i wsp., 2005; Larner, 2017). Potwierdzenie wysokiej trafności M-ACE w zakresie diagnozowania łagodnych zaburzeń poznawczych w porównaniu z innymi testami przesiewowymi, takimi jak MMSE, MoCA oraz używanymi w Polsce wyłącznie w ośrodkach naukowych Six-item Cognitive Impairment Test (sześciopunktowy test zaburzeń poznawczych, 6CIT) i Ascertain Dementia 8 (AD8) przyniosła również

metaanaliza wykorzystująca zmienną statystyczną „prawdopodobieństwa bycia zdiagnozowanym lub nieprawidłowo zdiagnozowanym” (ang. *likelihood to be diagnosed or misdiagnosed*, LDM) (Larner, 2019a, 2019c). Opublikowano również doniesienia dowodzące wyższej użyteczności M-ACE niż MMSE i MoCA w zakresie wykrywania łagodnych zaburzeń poznawczych jak i otępienia przy wykorzystaniu różnych adaptacji językowych, co może wskazywać na jego stosunkowo dużą neutralność kulturową (Charernboon, 2019; Senda i wsp., 2020). Podsumowując, w świetle badań test M-ACE charakteryzuje się wyższą czułością, niż MMSE, ponadto pozwala na ocenę sprawności językowych w znacznie szerszym zakresie niż MMSE (Hsieh i wsp. 2015). Posiada trzy zamienne wersje, jest też rzadziej wykorzystywany w praktyce klinicznej, zatem ryzyko wyuczenia jest minimalne, w przeciwieństwie do MMSE, który w Polsce posiada jedną, skomercjalizowaną wersję (pomijając liczne wersje alternatywne różnej jakości, tworzone w ośrodkach naukowych, ale i w ramach przemysłu farmaceutycznego), a z uwagi na ograniczoną dostępność podręcznika i szkoleń bywa nieprawidłowo przeprowadzany i oceniany. M-ACE jest narzędziem jest szybkim, łatwym w użyciu i akceptowanym przez pacjentów (Larner, 2015; Williamson i wsp., 2018), dającym szansę na wczesne rozpoznanie zaburzeń poznawczych oraz użytecznym w celu wykluczenia otępienia i MCI. W Tabeli 3 przedstawiono użyteczność poszczególnych metod badań przesiewowych pod kątem detekcji zaburzeń w poszczególnych domenach poznawczych, na podstawie dostępnych badań (por. Sitek i wsp., 2017).

**Tab. 3 Zestawienie użyteczności wybranych testów przesiewowych pod kątem badanych funkcji poznawczych**

	MMSE	Mini-Cog	MoCA	ACE-III	M-ACE
Zaburzenia uwagi i pamięci operacyjnej	mała	mała	średnia	mała	mała
Zaburzenia funkcji wykonawczych	–	–	mała	średnia	mała
Zaburzenia pamięci epizodycznej i procesów uczenia się	mała (zapamiętywanie 3 elementów)	mała (zapamiętywanie 3 elementów)	średnia (zapamiętywanie 5 elementów)	duża (zapamiętywanie 7 elementów, przypomnienie nazwisk 4 sławnych osób)	średnia (zapamiętywanie 3 elementów)
Zaburzenia odtwarzania wyuczonego materiału	mała	mała	średnia	duża	duża
Zaburzenia funkcji językowych i pamięci semantycznej	średnia	mała	średnia	duża	średnia
Zaburzenia funkcji wzrokowo-przestrzennych	mała	średnia	średnia	duża	średnia
Zaburzenia praktyki	mała	–	–	duża	–
Zaburzenia myślenia abstrakcyjnego	–	–	mała	–	–

Źródło: B. Kaczmarek. (2020). Zastosowanie testu Mini-ACE jako alternatywy wobec MMSE i MoCA w przesiewowej ocenie funkcji poznawczych. *Geriatrics*, 14, 24.

## 2 Cel i pytania badawcze

Badanie miało charakter retrospektywny. Analizę prowadzono w oparciu o badania psychologiczne oraz dane z dokumentacji medycznej zgromadzone w latach 2015–2018 w Wielkopolskim Stowarzyszeniu Wolontariuszy Opieki Paliatywnej „Hospicjum Domowe”.

Celem niniejszego badania było porównanie najczęściej stosowanych testów przesiewowych do badania funkcji poznawczych u osób starszych w adaptacji polskiej pod kątem ich czułości i swoistości oraz użyteczności w zakresie predykcji rozwoju choroby neurodegeneracyjnej i identyfikacji profili deficytów poznawczych osób badanych. Uwzględniono aktualny stan wiedzy na temat procesów ograniczających sprawność poznawczą w przebiegu naturalnych procesów starzenia się oraz specyficznych trudności charakterystycznych dla łagodnych zaburzeń poznawczych o różnej etiologii, które mogą być traktowane jako predyktory procesów neurodegeneracji, prodromalne wskaźniki otępienia.

### 2.1 Pytania badawcze

W odniesieniu do celu badania sformułowano następujące pytania badawcze:

1. Czy dla badanych narzędzi diagnostyki przesiewowej MMSE, ACE-III i M-ACE istnieją korelacje pomiędzy wiekiem i liczbą lat edukacji?
2. Jaki wpływ na konfigurację wyników MMSE ma zastosowanie poprawki Mungasa?
  - a) Czy zastosowanie korekty Mungasa do interpretacji wyników MMSE wpływa na migracje pacjentów do poszczególnych kategorii sprawności poznawczych (norma, MCI, otępienie) w odniesieniu do wyników surowych MMSE, a także M-ACE i ACE-III?
  - b) Czy stosowanie poprawki Mungasa w badaniach na polskiej populacji zawsze jest zasadne?
3. Czy wybrane testy przesiewowe funkcji poznawczych (MMSE, ACE-III, M-ACE) charakteryzują się porównywalną czułością i swoistością w zakresie wykrywania subtelných deficytów poznawczych i dla jakich punktów odcięcia?

4. Czy w odniesieniu do pacjentów uzyskujących w badaniu MMSE wyniki w normie obniżone wyniki w testach M-ACE i ACE-III mogą stanowić podstawę do predykcji deficytów?
5. Czy w przypadku ACE-III można określić domeny, których obniżenie stanowi czynnik ryzyka określonego podtypu MCI?
6. W przypadku badań podłużnych, jakie są zależności pomiędzy MMSE, ACE-III i M-ACE?
7. Jaki kierunek ma migracja pacjentów między kategoriami norma – poniżej normy dla poszczególnych testów przesiewowych?

## **3 Metodyka badań**

### **3.1 Grupa badana**

Niniejsze badanie przeprowadzono w oparciu o analizę dokumentacji psychologicznej i medycznej osób, które w latach 2015–2018:

- zostały skierowane na badanie psychologiczne przez lekarza geriatrę w ramach poradni geriatrycznej działającej w ramach NFZ przy WSWOP „Hospicjum Domowe”,
- zostały skierowane na badanie psychologiczne przez innych specjalistów w ramach programów diagnostycznych prowadzonych w ramach WSWOP „Hospicjum Domowe”,
- zgłosiły się do udziału w projektach aktywizacyjnych dla seniorów prowadzonych w WSWOP „Hospicjum Domowe” i zostały objęte procedurą diagnostyki przesiewowej funkcji poznawczych.

Do badania zakwalifikowano łącznie 386 osób w wieku od 60 do 97 lat, w tym 302 kobiety i 84 mężczyzn.

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego co do warunków przeprowadzania badania psychologicznego, dołożono wszelkich starań, aby uzyskać u badanych postawę współpracującą oraz upewnić się co do zachowanego rozumienia i zdolności wypowiedzenia się na poziomie umożliwiającym komunikację (Barczak i wsp., 2012).

### **3.2 Procedura badania**

Procedura badania była wspólna dla wszystkich uczestników:

1. Przeprowadzono wywiad kliniczny, częściowo ustrukturyzowany, obejmujący historię edukacji oraz pracy, wybrane aspekty funkcjonowania społecznego, stan zdrowia, w tym obecność schorzeń wpływających na funkcjonowanie poznawcze, takich jak niedoczynność tarczycy, choroby krążenia, schorzenia psychiatryczne i inne (Załącznik 1). Użyty schemat stanowił punkt wyjścia do uzyskania możliwie szczegółowych

informacji, z uwzględnieniem wiedzy i możliwości poznawczych badanego. I tak, osoby badane pytano o liczbę lat nauki w systemie szkolnictwa powszechnego, jak i, z uwagi na specyfikę edukacji w okresie II Wojny Światowej oraz okresu powojennego, również o edukację pozaszkolną w formie przyuczenia do zawodu oraz kursów. W punkcie 4. zadawano pytania uzupełniające, w tym o doświadczanie bólu i przyjmowane leki, pod kątem ich możliwego wpływu na funkcjonowanie poznawcze, jak również pytania o wyjaśnienie pojęć o charakterze potocznym używane przez badanych, np. „reumatyzm”, „zgaga”, „skleroza”.

W przypadku pacjentów kierowanych przez lekarzy zweryfikowano wywiad w oparciu o dokumentację medyczną. Do analizy włączono wyniki badań osób ze schorzeniami somatycznymi w trakcie leczenia, przyjmując założenie o stabilnym, kontrolowanym stanie zdrowia. Ponadto, do badania włączono wyniki osób z zaburzeniami nastroju w przeszłości lub obecnie leczonymi farmakologicznie, a także z deklarowanymi przez pacjenta lub opiekuna omamami wzrokowymi i urojeniami, bez wcześniejszej historii leczenia psychiatrycznego, które mogą być manifestacją zaburzeń otępiennych.

Kryteria wykluczenia obejmowały osoby z chorobami narządów zmysłów bez stosownego oprotezowania (brak okularów, zaleconego aparatu słuchowego przy stwierdzonym niedosłuchu), osoby deklarujące silne dolegliwości bólowe o nieznaną etiologię, osoby z podejrzeniem epizodu ciężkiej depresji bez wdrożonego leczenia, osoby z zaburzeniami psychiatrycznymi, których obraz był na tyle nasilony, że nie było możliwe przeprowadzenie badania. Wyżej wymienieni pacjenci byli kierowani do specjalistów celem diagnostyki i ustabilizowania stanu zdrowia.

2. Przeprowadzono badanie testami przesiewowymi MMSE i ACE-III na podstawie którego obliczono wynik M-ACE.

3. Osobom badanym, zgodnie ze standardami badania psychologicznego, przedstawiono wyniki badania oraz zalecenia co do dalszego postępowania (w tym: konsultacja lekarska,



pogłębiona diagnostyka neuropsychologiczna, stymulacja funkcji poznawczych) oraz badanie kontrolne za sześć miesięcy.

Procedura badania obejmowała 2–3 spotkania, łącznie około 1,5–3 godzin.

4. Osoby, które zgłosiły się na badania kontrolne, zostały poddane takiej samej procedurze, jak w przypadku pierwszego badania. Podobnie postępowano w sytuacjach kolejnych badań kontrolnych. Pacjentom, u których ujawniono deficyty, sugerowano kontrolę za sześć miesięcy, pacjentom bez deficytów – po roku. W praktyce pacjenci zgłaszali się w nierównych odstępach czasu. Uzyskane w ten sposób wyniki stanowiły materiał do przeprowadzenia badania podłużnego.

### **3.3 Metody przesiewowe wykorzystane do badania funkcji poznawczych**

Badanie prowadzono w oparciu o dokumentację medyczną i wyniki badań psychologicznych zgromadzone w WSWOP „Hospicjum Domowe” w latach 2015–2018. Z uwagi na retrospektywny charakter badania zwrócono się do Komisji Bioetyki z pytaniem o konieczność uzyskania zgody Komisji na wykonanie tego typu badania. Otrzymano odpowiedź o braku takiej konieczności.

Niniejsze badanie prowadzono w oparciu o trzy popularne przesiewowe testy funkcji poznawczych posiadające adaptację polską:

- MMSE – najczęściej stosowany, międzynarodowo i interdyscyplinarnie rozpoznawalny test 30-punktowy;
- ACE-III – rozbudowany, 100-punktowy test, pozwalający na wstępną diagnostykę różnicową;
- M-ACE – skrócona, 30-punktowa wersja testu ACE-III, charakteryzująca się zbliżonym czasem przeprowadzania do MMSE.

#### **3.3.1 Mini Mental State Examination (MMSE)**

Krótką Skalę Oceny Stanu Psychicznego została po raz pierwszy opublikowana w 1975 roku (Folstein i wsp., 1975). W Polsce skala została wystandaryzowana

i znormalizowana przez Pracownię Testów Psychologicznych. (Stańczak, 2013). Składa się z 30 prostych pytań pogrupowanych w 11 kategorii takich jak: orientacja w czasie, orientacja w miejscu, zapamiętywanie, uwaga i liczenie, przypominanie, nazywanie, powtarzanie, rozumienie, czytanie, pisanie i rysowanie. Za każdą jednoznacznie prawidłową udzieloną odpowiedź przydziela się 1 punkt, punkt odjęcia dla wysokiej czułości wynosi 26 punktów, natomiast dla wysokiej swoistości 24 punkty. Skala rekomendowana jest do użycia przez lekarzy, psychologów i innych specjalistów z obszaru opieki zdrowotnej specjalistów. Jedną z zalet, a jednocześnie jednym z największych mankamentów, tej skali jest jej powszechna dostępność, w wielu różnych niestandardyzowanych wersjach. Jako test tani i szybki, bywa nadużywany, tzn. przeprowadzany u tego samego pacjenta przez kilku różnych specjalistów w niewielkim odstępie czasu, co wpływa na ryzyko wyuczenia.

W niniejszym badaniu uwzględniono tzw. poprawkę Mungasa, czyli korektę wyników uwzględniającą wiek i wykształcenie osoby badanej. Obliczeń dokonano z użyciem wzoru:  $MMSE\ skoryg. = \text{wynik MMSE} - [0,471 \times (\text{lata nauki} - 12) + (0,31 \times (70 - \text{wiek}))]$  (Mungas i wsp., 1996).

### 3.3.2 ACE-III

ACE-III jest międzynarodowym testem służącym do oceny globalnej, jak i w obszarze pięciu domen poznawczych, oraz dający przestrzeń do wielu cennych obserwacji klinicznych prowadzonych w trakcie badania. Zaliczany jest do tzw. metod celowanych, tzn. przeznaczonych do przesiewowej oceny w przypadku konkretnych dysfunkcji, innymi słowy, na potrzeby przesiewowej diagnostyki różnicowej (Barczak i wsp., 2012). Aktualnie obowiązująca wersja polska testu została opracowana w 2015 roku przez Senderecką i wsp., konsultacji językowych i merytorycznych udzielił Thomas Bak, a prawa autorskie należą do Prof. Johna Hodgesa (*Addenbrooke's Cognitive Examination...*, 2014). W teście można zdobyć 100 punktów, a wynik ogólny skali ACE-III charakteryzuje się wysoką czułością dla punktów odjęcia 88/100 i swoistością dla 82/100 (Hsieh i wsp., 2013). Wyniki badań populacji polskiej (zdrowych osób starszych i wybranych grup klinicznych) są opracowywane (Sitek i wsp., 2017).

ACE-III jest testem oceniającym pięć następujących obszarów funkcjonowania poznawczego: uwagę, pamięć, fluencję słowną, funkcje językowe oraz funkcje wzrokowo-przestrzenne, przy czym zakres punktacji dla poszczególnych podskal przedstawia się następująco:

- podtest Uwaga: 0–18 pkt
- podtest Pamięć: 0–26 pkt
- podtest Fluencja słowna: 0–14 pkt
- podtest Funkcje językowe: 0–26 pkt
- podtest Funkcje wzrokowo-przestrzenne: 0–16 pkt

Taka konstrukcja testu daje możliwość wstępnej oceny poszczególnych domen poznawczych pod kątem specyficznych trudności i deficytów.

Jednym z elementów ACE-III jest test rysowania zegara. ACE-III jest nową wersją Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R), którego pierwsza wersja powstała w Neuroscience Research Australia (Sitek i wsp., 2017). W niniejszym badaniu przyjęto, za autorami testu, dwa punkty odcięcia na poziomie 88 i 82 punktów. Wyniki badań Jubb i wsp. (2015) sugerują nowy punkt odcięcia (81) dla badanych po 75. roku życia, który, w świetle ich badań, lepiej różnicuje osoby z otępieniem w mieszanej grupie pacjentów ambulatoryjnych. Ponadto, ogólny wynik testu ACE-III jest zależny od liczby lat edukacji (Amaral-Carvalho i wsp., 2012). W świetle badań Crawford i wsp. (2012) ACE-III pozwala wykryć obecność zaburzeń poznawczych, ale nie różnicuje między łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych a otępieniem.

### **3.3.3 M-ACE**

M-ACE jest skróconą wersją testu ACE-III. W literaturze nazywany bywa również Mini-ACE lub MACE. Test został opracowany w ośrodku Neuroscience Research Australia. Jest dostępny w różnych wersjach językowych, posiada kilkanaście adaptacji, w tym polską (*Addenbrooke's Cognitive Examination...*, 2014; Hsieh i wsp.; 2015, Sitek i wsp.; 2017). Prawa autorskie należą do prof. Johna Hodgesa. Arkusze do testu są bezpłatne, udostępnione w internecie, co w kontekście komercjalizacji MMSE

stanowi czynnik przemawiający za zasadnością propagowania szerokiego użycia testu ze względów ekonomicznych, w szczególności w placówkach podstawowej opieki medycznej. Nieodpłatnie dostępna jest również prosta instrukcja dotycząca przeprowadzania testu i oceny odpowiedzi pacjenta. Wykorzystanie testu do celów klinicznych i badawczych nie wymaga zgody autorów. Niewątpliwą zaletą testu jest stosunkowo krótki czas konieczny do jego przeprowadzenia, ok. 5–10 minut, oraz interpretacji – ok. 3 minut. M-ACE jest testem o zakresie wyników 0–30, odpowiednio od głębokich zaburzeń do normy. Ocena obejmuje następujące domeny poznawcze: uwagę (orientację) – 4 punkty, pamięć krótkotrwałą (uczenie się siedmioelementowego adresu) – 7 punktów i odtwarzanie po krótkim odroczeniu – 7 punktów, fluencję słowną semantyczną – 5 punktów oraz funkcje wzrokowo-przestrzenne (rysowanie zegara) – 5 punktów.

W niniejszym badaniu przeprowadzono dwie analizy M-ACE – w odniesieniu do proponowanych przez autorów metody punktów odcięcia na poziomie 25 i 21, a także z zastosowaniem punktów odcięcia wynikających z najnowszych badań Larnera (2019b), tj. 24 i 20 punktów.

### **3.4 Analiza statystyczna**

Z uwagi na różnorodność badanych właściwości, w obliczeniach wykorzystano narzędzia statystyczne adekwatne do zoperacjonalizowanych zmiennych, w tym zarówno stosowane w naukach medycznych, jak i społecznych. W niniejszym podrozdziale zaprezentowano wykorzystane w pracy metody analizy statystycznej.

Wyniki przedstawiono w postaci średniej wyników SD, mediany, odchylenia standardowego – sprawdzano normalność rozkładu zmiennych. W przypadku zmiennych nie spełniających kryterium normalności rozkładu do analizy wykorzystano testy nieparametryczne opisane w podrozdziale 3.4.

W charakterystyce grupy przeanalizowano dane dotyczące wieku, płci, liczby lat edukacji oraz stanu zdrowia. Dalej przeanalizowano wyniki dla poszczególnych testów przesiewowych, przy czym dla MMSE w odniesieniu do pozostałych testów przeprowadzono analizy w oparciu o wyniki surowe oraz z uwzględnieniem poprawki

Mungasa. W pierwszym przypadku było to podyktowane koniecznością zweryfikowania zależności między metodami przy wykorzystaniu jednolitych danych (testy ACE-III i M-ACE nie posiadają korekty ze względu na wiek i wykształcenie badanych). W drugim przypadku rozpatrywano zależności pomiędzy MMSE skorygowanym, tak jak ma to miejsce w interpretacji klinicznej wyniku testu, do wyników narzędzi nie posiadających takiej korekty.

### **3.4.1 Analiza danych z jednego pomiaru w celu charakterystyki grupy oraz wyników poszczególnych testów**

Do pierwszej części analizy włączono 386 osób, u których przeprowadzono jeden pomiar zgodnie z przedstawioną w podrozdziale 3.2 procedurą.

Charakterystykę osób badanych opisano w oparciu o średnie, mediany oraz z uwzględnieniem odchylenia standardowego dla poszczególnych zmiennych: wieku, liczby lat edukacji.

Dla poszczególnych testów przesiewowych zastosowano obowiązujące parametry oceny (podrozdział 3.3), z uwzględnieniem poprawki Mungasa w odniesieniu do MMSE (Mungas i wsp., 1996) oraz punktów odcięcia Larnera (Larner, 2019b). Następnie poszukiwano związków pomiędzy:

- wynikami surowymi MMSE a wiekiem, płcią oraz liczbą lat edukacji osób badanych;
- wynikami MMSE z korektą Mungasa a wiekiem, płcią oraz liczbą lat edukacji osób badanych;
- wynikami ACE-III a wiekiem, płcią oraz liczbą lat edukacji osób badanych;
- wynikami M-ACE a wiekiem, płcią oraz liczbą lat edukacji osób badanych;
- wynikami M-ACE z uwzględnieniem nowych punktów odcięcia wg Larnera a wiekiem, płcią oraz liczbą lat edukacji osób badanych.

Do interpretacji wyników surowych MMSE użyto również skali stenowej, zgodnie z procedurą statystyczną stosowaną w odniesieniu do interpretacji wyników testów psychologicznych. Jest to powszechnie stosowana w testach psychologicznych 10-jednostkowa skala (od 1 do 10 sten), której normalizacja została przeprowadzona

w taki sposób, że średnia w populacji wynosi 5,5 i mieści się między 5 a 6 stenem, a odchylenie standardowe wynosi 2. Skala została utworzona w odniesieniu do rozkładu normalnego wyników surowych (Hornowska, 2007). Zależności między skalą stenową, a rozkładem normalnym mają następujący charakter:

- 10 sten odzwierciedla 2 procent powierzchni pod krzywą Gaussa
- 9 sten odzwierciedla 5 procent powierzchni pod krzywą Gaussa
- 8 sten odzwierciedla 9 procent powierzchni pod krzywą Gaussa
- 7 sten odzwierciedla 15 procent powierzchni pod krzywą Gaussa
- 6 sten odzwierciedla 19 procent powierzchni pod krzywą Gaussa
- 5 sten odzwierciedla 19 procent powierzchni pod krzywą Gaussa
- 4 sten odzwierciedla 15 procent powierzchni pod krzywą Gaussa
- 3 sten odzwierciedla 9 procent powierzchni pod krzywą Gaussa
- 2 sten odzwierciedla 5 procent powierzchni pod krzywą Gaussa
- 1 sten odzwierciedla 2 procent powierzchni pod krzywą Gaussa

W interpretacji klinicznej stenów zaleca się przyjęcie następujących kategorii (Stańczak, 2013):

- 1 sten – wynik bardzo niski
- 2–3 sten – wynik niski
- 4 sten – wynik obniżony
- 5–6 sten – wynik przeciętny
- 7 sten – wynik podwyższony
- 8–9 sten – wynik wysoki
- 10 sten – wynik bardzo wysoki

Opis wyników surowych MMSE dla poszczególnych grup wiekowych wykonano przy użyciu testu Kruskala-Wallisa, w celu weryfikacji hipotezy o nieistotności różnic pomiędzy medianami badanej zmiennej w kilku populacjach. W niniejszej pracy analizę wariancji zastosowano w celu uzyskania informacji o zależnościach w zakresie wieku badanych.

Do analizy statystycznej zastosowano podział na podgrupy:

- do 70 lat [G1]

- 71–75 lat [G2]
- 76–80 lat [G3]
- powyżej 80 lat [G4]

Podstawowym kryterium podziału na grupy wiekowe był wiek 70 lat. Z uwagi na to, że osób po 70. roku życia było 278, a do 70. roku życia 108, podzielono badanych po 70. r.ż. na trzy kategorie wiekowe (71–75 lat, 76–80 lat, powyżej 80 lat). Jest to podział umowny. W związku z faktem, że liczebności grup wiekowych są duże ( $n > 30$ ), mimo, że grupy nie są równoliczne, nie zachodzi ryzyko błędu. Przeprowadzono również test post-hoc – test porównań wielokrotnych dla MMSE u pacjentów w grupach wiekowych.

Następnie, w związku z wątpliwościami i dyskutowaną ewentualną koniecznością uwzględnienia poprawki Mungasa, porównano wyniki testu surowe oraz z zastosowaniem korekty.

### **3.4.2 Porównanie czułości zastosowanych testów przesiewowych**

W dalszej części dokonano analizy współczynników korelacji według rang Spearmana, w celu porównania czułości testów przesiewowych do badania funkcji poznawczych pod kątem różnicowania normy oraz wyników poniżej normy. Przyjęto następujące kryteria:

- $r = 0$  – brak korelacji
- $0 < r < 0,2$  – nikła (bardzo słaba) korelacja
- $0,2 \leq r < 0,4$  – słaba korelacja
- $0,4 \leq r < 0,6$  – przeciętna (średnia) korelacja
- $0,6 \leq r < 0,8$  – silna (wysoka) korelacja
- $0,8 \leq r < 1$  – bardzo silna (bardzo wysoka) korelacja
- $r = 1$  – korelacja doskonała (pełna)

Obliczenia wykonano dla:

- MMSE i ACE-III
- MMSE i M-ACE
- ACE-III i M-ACE

Dalsze obliczenia wykonane przy użyciu testu McNemara miały na celu określenie migracji pacjentów pomiędzy przedziałami wyników mieszczących się w normie i poniżej normy (poniżej wyższego punktu odcięcia, określającego czułość testu) dla poszczególnych testów (ACE-III i M-ACE) w odniesieniu do MMSE. Uzyskanie danych dotyczących istotnych statystycznie zmian w przejściu między dwiema kategoriami pozwoliło na odróżnienie osób z zaburzeniami od osób zdrowych, przy założeniu możliwie niewielkiej liczby błędnych klasyfikacji. W ten sposób określono wartości prawdziwie dodatnie, fałszywie dodatnie, fałszywie ujemne oraz prawdziwie ujemne. Do dalszej analizy uzyskanych danych zastosowano krzywą ROC umożliwiającą ocenę zdolności testu do rozróżnienia obiektów z daną cechą od obiektów bez danej cechy. W odniesieniu do otrzymanych kategorii wyników wyznaczono parametry ROC dla poszczególnych testów, aby określić punkty odcięcia charakteryzujące się najwyższą czułością i swoistością. W niniejszej pracy optymalny punkt odcięcia na krzywej ROC wyliczony został w oparciu o koszty błędnych decyzji. Koszt błędnych decyzji wyznaczony został przy założeniu, że popełnione błędy są tak samo kosztowne.

### **3.4.3 Analiza migracji między kategoriami – norma, MCI i otępienie**

Kolejnym etapem analizy było przeprowadzenie porównań testów dla trzech kategorii: norma, MCI oraz otępienie, w celu sprawdzenia czy wystąpiła istotna statystycznie zmiana w przejściu pacjentów między kategoriami poszczególnych skal. Wcześniejsze obliczenia ujęto w kategorie pozwalające na różnicowanie pomiędzy wynikami prawidłowymi, nieznacznie obniżonymi (które mogą wskazywać na obecność łagodnych zaburzeń poznawczych stanowiących poważny czynnik ryzyka rozwoju otępienia), oraz samym otępieniem. Zastosowano tutaj test wewnętrznej symetrii Bowkera (nazywany również testem Bowkera–McNemara), służący do weryfikacji hipotezy o symetryczności wyników dwukrotnych pomiarów i cechy, która może mieć więcej niż dwie kategorie (PQStat, b.d.).



#### **3.4.4 Analiza obniżonych domen ACE-III w odniesieniu do MMSE w normie**

W celu ustalenia obszarów funkcjonowania poznawczego, których obniżenie występuje najwcześniej i może stanowić wczesny predyktor choroby, odniesiono wyniki celowanego testu ACE-III (pozwalającego na ocenę poszczególnych domen poznawczych) do wyników MMSE w normie. Z uwagi na fakt, że skala ACE III składa się z kilku obszarów, jeżeli w którymś obszarze pacjent uzyskuje mniejszą punktację, powoduje to obniżenie ogólnej punktacji ACE III. Analizując ACE III, sprawdzono, które obszary mogą mieć największy wpływ na to, że pacjenci są poniżej normy w ACE III, mimo iż w MMSE są w normie.

Do obliczeń użyto testu U Manna-Whitneya, służącego do weryfikacji hipotezy o nieistotności różnic pomiędzy medianami badanej zmiennej w dwóch populacjach, przy założeniu, że rozkłady zmiennej są sobie bliskie (PQStat, b.d.). W ten sposób uzyskano dane na temat podtestów badających konkretne domeny poznawcze, które uległy obniżeniu w teście ACE-III w odniesieniu do normy, w grupie pacjentów, którzy uzyskali wyniki mieszczące się w normie również w teście MMSE.

W pierwszym etapie przeanalizowano różnice średnich wyników punktowych dla obszarów Uwaga, Fluencja, Pamięć, Język i Funkcje wzrokowo-przestrzenne dla osób będących w normie MMSE w stosunku do osób, które uzyskały w ACE-III wyniki w normie i poniżej normy. Jednak ze względu na to, że każdy obszar ACE III ma inny zakres skali, następnie posłużono się wartościami procentowymi, przypisując każdej ze skal zakres 0–100% według wzoru:  $\text{wartość \%} = \text{wartość pkt/zakres} \times 100\%$  i tak ustalono różnice procentowe średnich w poszczególnych obszarach skal ACE III w odniesieniu do skal w zakresie 0–100%.

#### **3.4.5 Analiza danych z dwóch pomiarów w czasie**

Do niniejszej części analizy włączono 138 osób, u których przeprowadzono dwa lub więcej pomiarów, zgodnie z przedstawioną w podrozdziale 3.2 procedurą. Przeanalizowano charakterystykę osób biorących udział w badaniach pod kątem zmiennych płci i wieku.

Zmiany punktacji skal MMSE, ACE-III i M-ACE w dwóch punktach pomiarowych w czasie wyliczono przy użyciu testu kolejności par Wilcozona, stosowanego, gdy pomiarów badanej zmiennej dokonuje się dwukrotnie w różnych warunkach.

Przeanalizowano zmiany kategorii w czasie (norma, poniżej normy) przy użyciu testu McNemara, dla pomiaru II i I pod kątem migracji badanych do innych kategorii oraz porównano czułość i swoistość testów w czasie przy użyciu krzywej ROC.

#### **3.4.6 Analiza migracji między kategoriami – norma, MCI i otępienie – z dwóch pomiarów w czasie**

Dla każdego z testów obliczono również istotność zmian w przejściu pacjentów między kategoriami, z uwzględnieniem przedziału MCI jako istotnego z punktu widzenia identyfikacji czynników ryzyka i dalszych interwencji klinicznych (test Bowkera-McNemara).

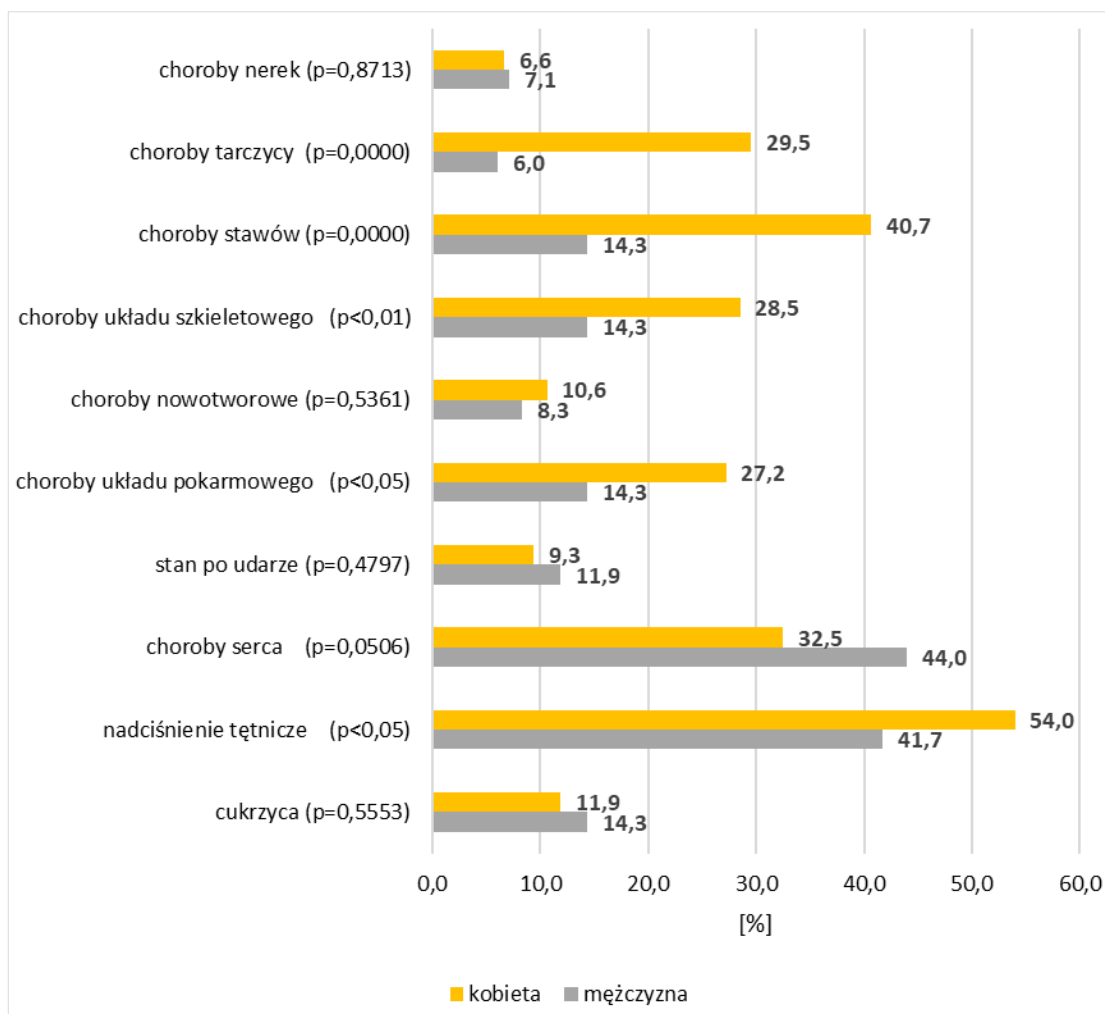
## 4 Wyniki

### 4.1 Charakterystyka grupy badanej

W badaniach wzięło udział 386 osób, w tym 302 kobiety (78,2%) i 84 mężczyzn (21,8%). Średnia wieku respondentów wynosiła  $76,9 \pm 8,3$  lat (77,0; 60,0–97,0 lat). Kobiety były istotnie statystycznie młodsze od mężczyzn [K:  $76,2 \pm 8,3$  lat (76,0; 60,0–97,0 lat) vs. M:  $79,5 \pm 7,8$  lat (80,0; 62,0–95 lat);  $p < 0,001$ ].

Średnio osoby biorące udział w badaniu deklarowały  $13,4 \pm 3,2$  lat edukacji (12,0; 57,2–25,0 lat). Średnia liczba lat edukacji kobiet i mężczyzn była porównywalna [K:  $13,3 \pm 3,1$  lat (12,0; 2,0–20,0 lat) vs. M:  $13,5 \pm 3,4$  lat (13,0; 6,0–25 lat)].

Chorobą, która najczęściej występowała u respondentów, było nadciśnienie tętnicze ( $n = 198$ ; 51,3%). Co trzecia osoba deklarowała choroby stawów ( $n = 135$ ; 35,0%) oraz choroby serca ( $n = 135$ ; 35,0%). Co czwarty badany zgłaszał: choroby układu szkieletowego ( $n = 98$ ; 25,4%), schorzenia układu pokarmowego ( $n = 94$ ; 24,4%) oraz choroby tarczycy ( $n = 94$ ; 24,4%). Co szósta osoba leczyła się z powodu cukrzycy ( $n = 48$ ; 12,4%). Wśród innych dolegliwości znalazły się: choroby nowotworowe ( $n = 39$ ; 10,1%), stan po udarze ( $n = 38$ ; 9,8%) i choroby nerek/problemy nefrologiczne ( $n = 26$ ; 6,7%). Płeć istotnie wpływała na choroby. Zdecydowanie częściej kobiety deklarowały występowanie choroby tarczycy, schorzenia stawów, choroby układu szkieletowego. W przypadku chorób serca wyznaczony poziom prawdopodobieństwa  $p = 0,0506$  był bliski granicy istotności. Choroby serca częściej występowały u mężczyzn. Szczegółową charakterystykę przedstawia rycina 1.



**Ryc. 1** Szczegółowa charakterystyka schorzeń deklarowanych przez osoby biorące udział w badaniu z uwzględnieniem płci

## 4.2 Wyniki uzyskane w poszczególnych skalach pomiarowych

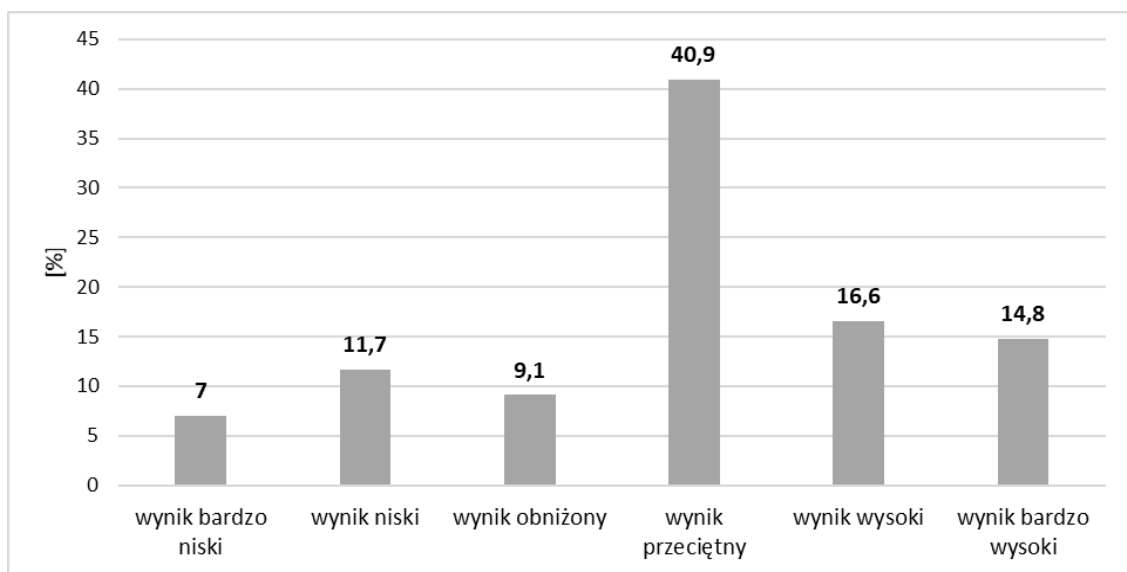
### 4.2.1 MMSE

W grupie 386 osób biorących udział w badaniu wykonano test MMSE. Średni wynik dla wszystkich respondentów wynosił  $25,7 \pm 4,3$  (27,0; 10,0–30,0), 217 osób uzyskało wynik mieszczący się w granicach normy wiekowej, co stanowi 56,2% badanych. 79 osób, czyli 20,5% badanych, uzyskało wyniki poniżej punktu odcięcia równemu 26 pkt, a powyżej 23 pkt, który to przedział charakteryzuje obszar o wysokim

ryzyku otępienia, w przypadku tego testu utożsamiany z obszarem łagodnych zaburzeń poznawczych. Liczba osób badanych, które uzyskały wyniki poniżej 24 punktów, czyli niższego punktu odcięcia, wynosi 90, co stanowi 23,3%. Jest to grupa pacjentów, u których prawdopodobieństwo otępienia jest bardzo wysokie.

Dla porównania wyniki przedstawiono również na skali stenowej, rekomendowanej przez Pracownię Testów Psychologicznych, używanej w naukach społecznych do prezentacji rozkładów wyników w siedmiu obszarach odnoszących się do rozkładu normalnego. Przedział wyników mieszczących się w normie (27–30 pkt) odpowiada wielkościom stenowym w zakresie 6–10. W przypadku MCI trudno jest określić przedział stenowy, gdyż sten 4 obejmuje zakres 23–24 pkt, a MCI to przedział 24–26 pkt. Sten 4 obejmuje zarówno osoby z MCI, jak i osoby z otępieniem. Wielkości stenowe zostały „odgórnie” przypisane do punktacji surowej MMSE (Stańczak, 2013). Z uwagi na powyższe, za punkt odniesienia w dalszej części analizy przyjęto kategorie statystyczne zaproponowane przez autorów testu i stosowane w badaniach naukowych.

Szczegółową charakterystykę wyników w skali stenowej prezentuje rycina 2.



**Ryc. 2 Ocena wyników stenowych skali MMSE u badanych**

## Wiek a wyniki surowe MMSE

Wykazano istotną statystycznie korelację pomiędzy wiekiem osób biorących udział w badaniu, a ich wynikiem uzyskanym w teście MMSE ( $r = -0,494$ ;  $p = 0,0000$ ). Korelacja miała charakter ujemny – wraz z wiekiem respondentów obniżał się wynik uzyskany w teście MMSE.

Wykazano również istotną statystycznie różnicę w poziomie MMSE między pacjentami o różnym wieku ( $p < 0,0001$ ). Średnie wyniki uzyskane w teście MMSE z podziałem na grupy wiekowe przedstawiono w tabeli poniżej (tabela 4).

**Tab. 4** Statystyki opisowe MMSE u pacjentów w grupach wiekowych oraz wynik testu Kruskala-Wallisa

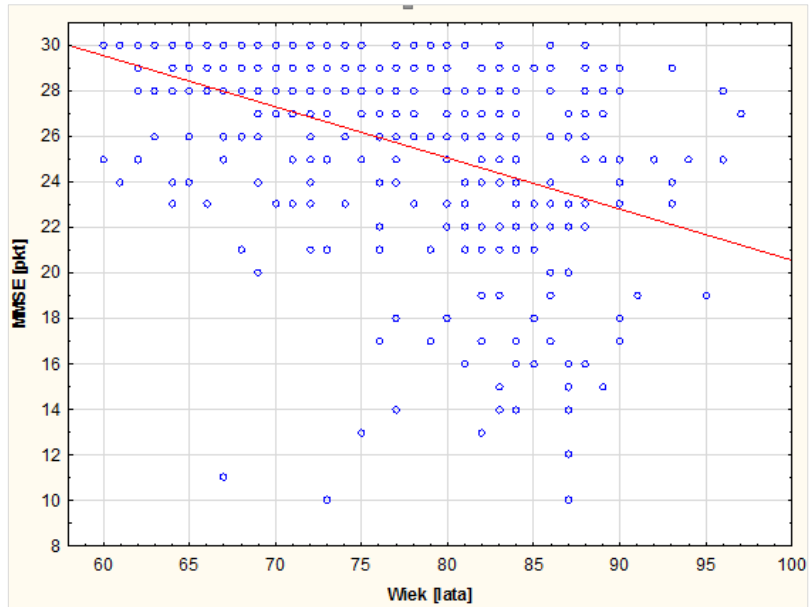
Wiek	n	MMSE [pkt]			
			H	p	
do 70 lat [G1]	108	28,0±2,7 (29,0; 11–30)	97,6	0,0000*	
71–75 lat [G2]	60	27,0± 3,7 (28,0; 10–30)			
76–80 lat [G3]	73	26,2±3,6 (27,0; 14–30)			[G1] $p = 0,0009$
powyżej 80 lat [G4]	145	23,3±4,6 (24,0; 10–30)			[G1] i [G2] $p < 0,0001$ [G3] $p = 0,0001$

W odniesieniu do osób z młodszej grupy wiekowej, pozostałe grupy wiekowe różniły się istotnie statystycznie pod względem średnich wyników w MMSE.

Osoby z grupy wiekowej powyżej 80 lat miały wyniki istotnie statystycznie niższe, niż badani z wszystkich pozostałych grup.

Osoby z grupy do 70 lat miały istotnie statystycznie wyższe wyniki, niż osoby z grupy badanych w wieku 76–80 lat.

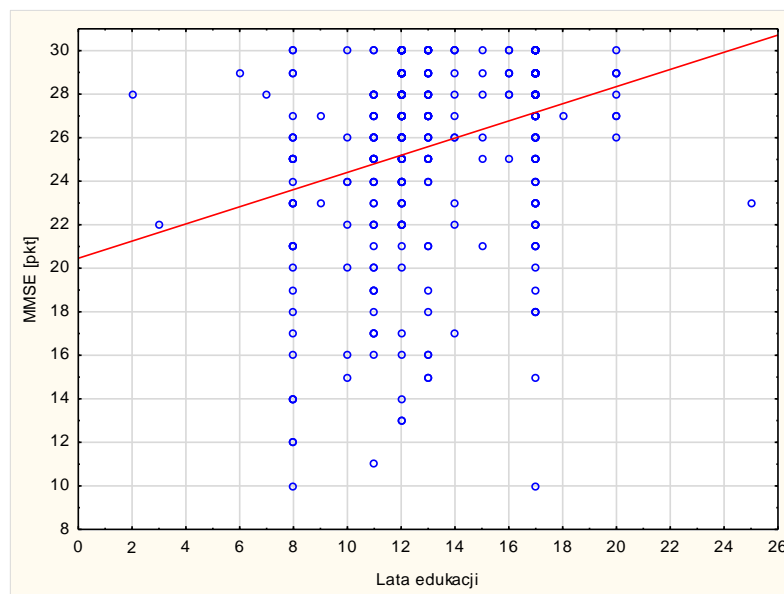
Badania wykazały ujemną korelację pomiędzy wynikiem testu MMSE a wiekiem osób biorących udział w badaniu ( $r = -0,5008$ ;  $p = 0,0000$ ). Wraz z upływem lat maleje liczba punktów otrzymanych w teście MMSE (rycina 3).



Ryc. 3 Korelacja między wiekiem a wynikami surowymi MMSE

### Liczba lat edukacji a wyniki MMSE

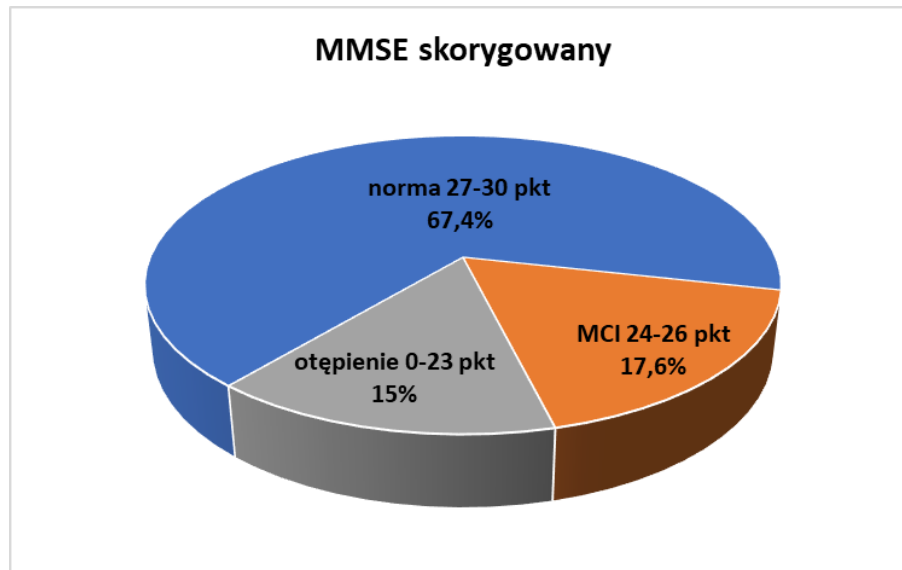
Badania pokazały istotną statystycznie korelację pomiędzy liczbą lat edukacji a wynikiem uzyskanym w teście MMSE ( $r = 0,324$ ;  $p = 0,0000$ ). Korelacja miała charakter dodatni – wraz z większą liczbą lat edukacji zwiększał się wynik uzyskany przez respondentów w teście MMSE (rycina 4).



Ryc. 4 Korelacja między latami edukacji a wynikami surowymi MMSE

### MMSE skorygowany

Średni skorygowany wynik w zakresie testu MMSE dla wszystkich respondentów wynosił  $27,0 \pm 3,4$  (28; 10,5–30,0). Ponad połowa osób biorących udział w badaniu ( $n = 260$ ; 67,4%) uzyskała skorygowany wynik testu MMSE w przedziale norma. Prawie u co szóstej osoby ( $n = 68$ ; 17,6%) wykazano łagodne zaburzenia funkcji poznawczych MCI. Szczegółową charakterystykę przedstawiono na rycinie 5.

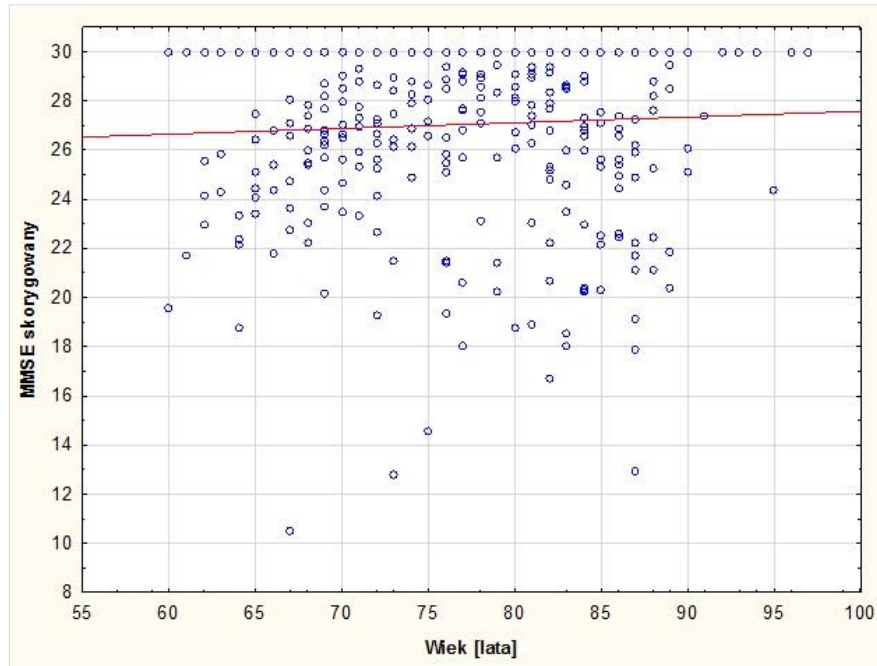


Ryc. 5 Charakterystyka osób biorących udział w badaniu pod względem uzyskanego skorygowanego wyniku testu MMSE

### Wiek i liczba lat edukacji a MMSE skorygowany

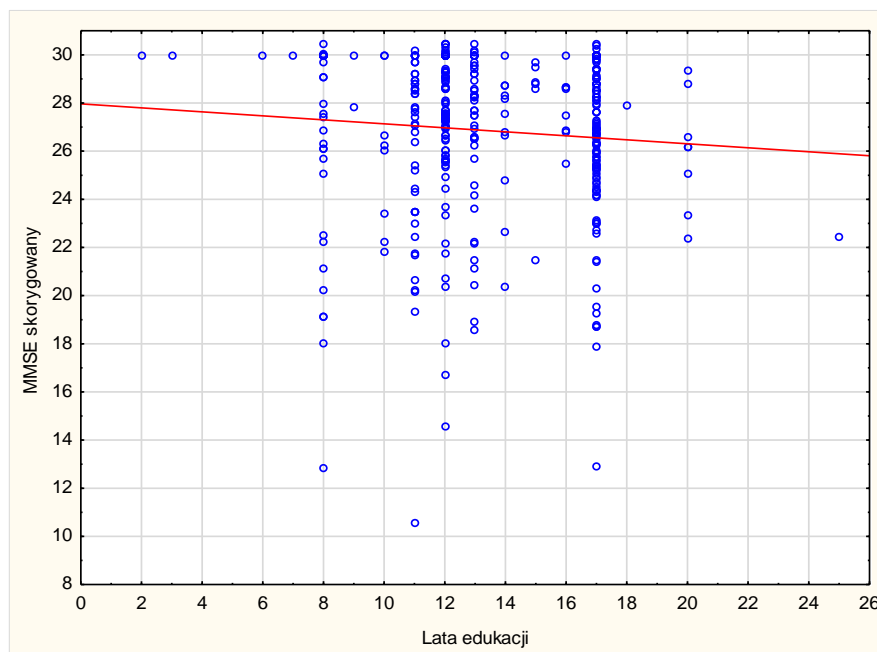
Nie wykazano korelacji pomiędzy skorygowanym wynikiem testu MMSE a wiekiem ( $r = 0,0704$ ;  $p = 0,1671$ ) (rycina 6).





**Ryc. 6 Korelacja między wiekiem a wynikami MMSE skorygowanego**

Badania pokazały ujemną korelację pomiędzy wynikiem testu MMSE a liczbą lat edukacji ( $r = -0,1422$ ;  $p < 0,01$ ). Wraz ze wzrostem liczby lat edukacji maleje liczba punktów uzyskanych w teście MMSE (rycina 7).

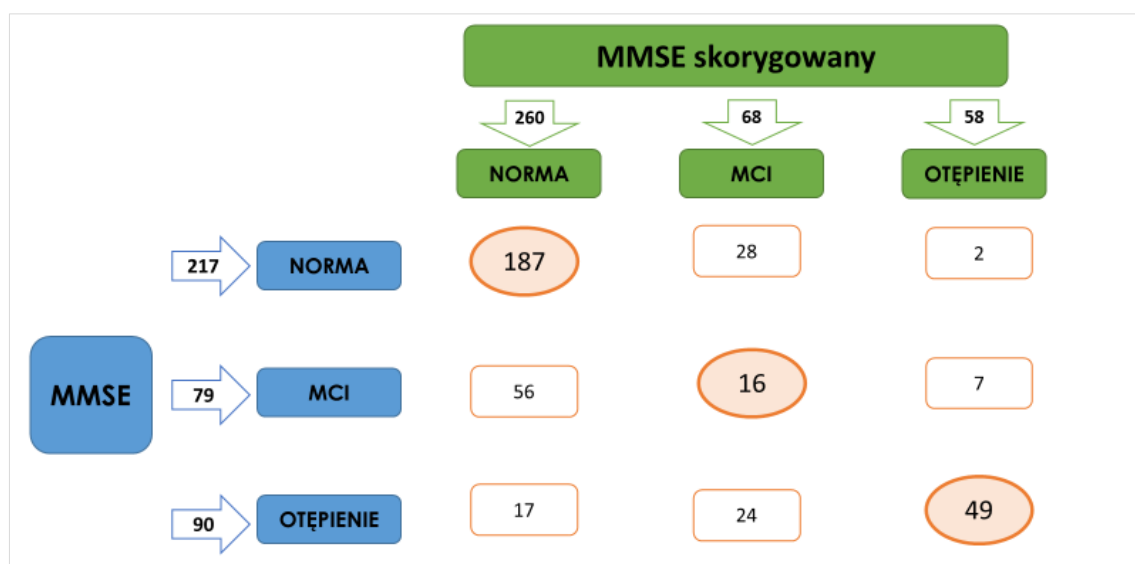


**Ryc. 7 Korelacja między latami edukacji a wynikami MMSE skorygowanego**

Badania pokazały, że wśród 260 osób (67,4%), które uzyskały wynik skorygowany MMSE mieszczący się na poziomie normy, było 56 osób (21,5%), które w surowym wyniku testu MMSE uzyskały wynik świadczący o łagodnych zaburzeniach funkcji poznawczych i 17 osób (6,5%), u których punktacja MMSE wskazała na otępienie. Rozkład osób, które uzyskały ten sam poziom wyników zarówno w skali MMSE, jaki i skorygowanym teście MMSE, przedstawiał się następująco:

- norma:  $n = 187$ ; 71,9%
- MCI:  $n = 16$ ; 23,5%
- otępienie:  $n = 49$ ; 84,5%

Szczegółową charakterystykę przedstawiono na rycinie 8.



Ryc. 8 Zależność między wynikami surowymi MMSE a wynikami MMSE skorygowanego

#### 4.2.2 ACE-III

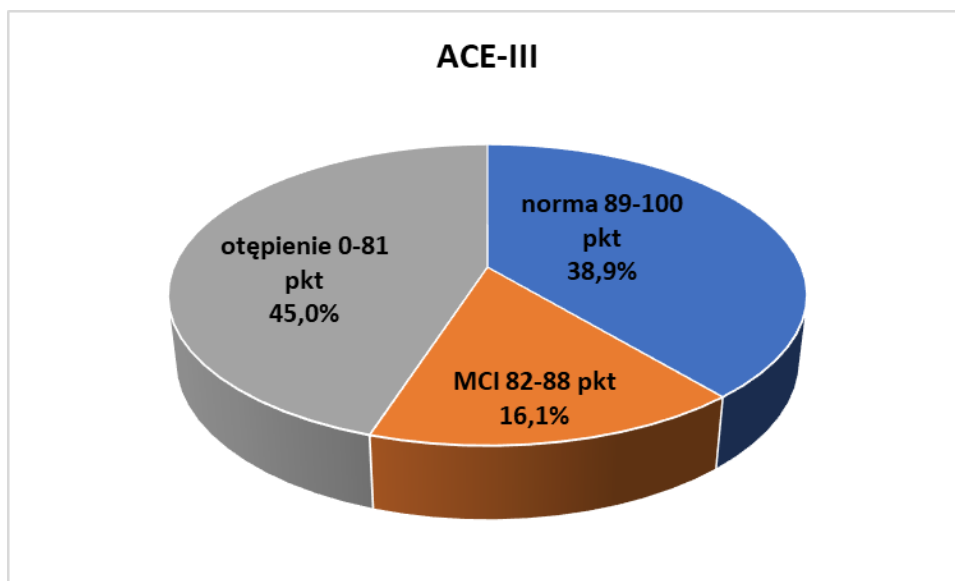
Średni wynik w zakresie skali pełnej ACE-III (w zakresie możliwym: 0–100 punktów) wynosił  $78,5 \pm 16,8$  (84,0; 25,0–99,0).

W zakresie składowych części oceny przy pomocy tej skali, obejmujących następujące obszary (podskale), otrzymano:

- Uwaga [pkt] –  $15,5 \pm 2,9$  (17,0; 5,0–18,0), przy zakresie możliwym 0–18 pkt
- Fluencja [pkt] –  $9,0 \pm 3,5$  (9,0; 0,0–25,0), przy zakresie możliwym 0–14 pkt

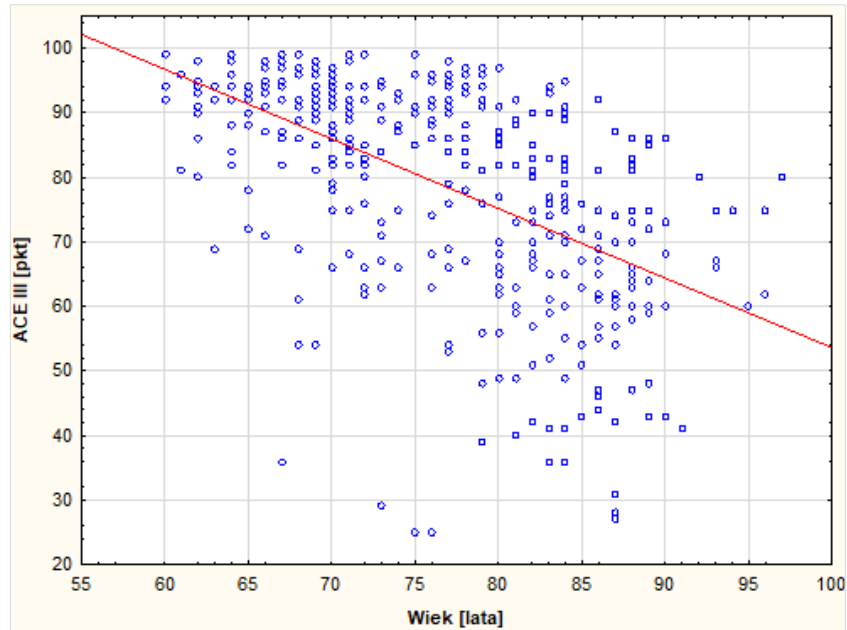
- Pamięć [pkt] –  $18,1 \pm 6,9$  (21,0; 25,0–26,0), przy zakresie możliwym 0–26 pkt
- Język [pkt] –  $22,7 \pm 4,0$  (24,0; 2,0–26,0), przy zakresie możliwym 0–26 pkt
- Funkcje wzrokowo-przestrzenne [pkt] –  $13,2 \pm 2,6$  (14,0; 5,0–16,0), przy zakresie możliwym 0–16 pkt

Spośród osób przebadanych testem ACE-III, przy uwzględnieniu punktów odcięcia na poziomie 88 i 82, 150 osób, co stanowi 38,9%, uzyskało wyniki na poziomie normy, 62 osoby, co stanowi 16,1%, mieściło się w przedziale pomiędzy wyższym i niższym punktem odcięcia, czyli w przedziale o podwyższonym prawdopodobieństwie otępienia, tj. z klinicznego punktu widzenia – w przedziale charakteryzującym się istnieniem wybiórczych lub uogólnionych deficytów w funkcjonowaniu poznawczym odpowiadających MCI; natomiast 174 osoby, czyli 45,1% badanych, uzyskało wyniki świadczące o bardzo wysokim prawdopodobieństwie otępienia. Szczegółowa charakterystyka została przedstawiona na rycinie 9.



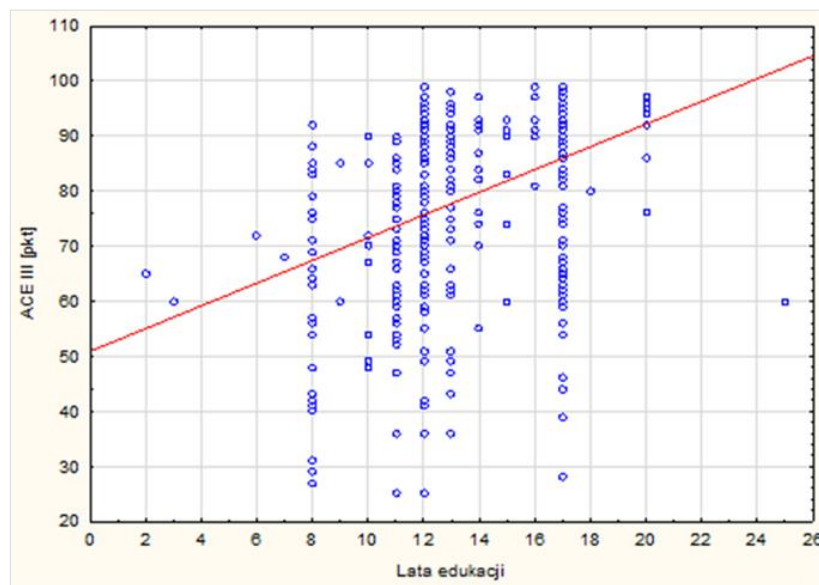
Ryc. 9 Szczegółowa charakterystyka skali ACE-III

Wykazano ujemną korelację pomiędzy wynikiem testu ACE-III a wiekiem ( $r = -0,5887$ ;  $p = 0,0000$ ). Wraz z upływem lat wynik w teście ACE-III malał (rycina 10).



Ryc. 10 Korelacja pomiędzy wiekiem a wynikami ACE-III (n=386)

Badania pokazały także dodatnią korelację pomiędzy wynikiem testu ACE-III a liczbą lat edukacji ( $r = 0,4353$ ;  $p = 0,0000$ ). Wraz ze wzrostem liczby lat edukacji badanych osób wzrastał wynik otrzymany w teście ACE-III (rycina 11).

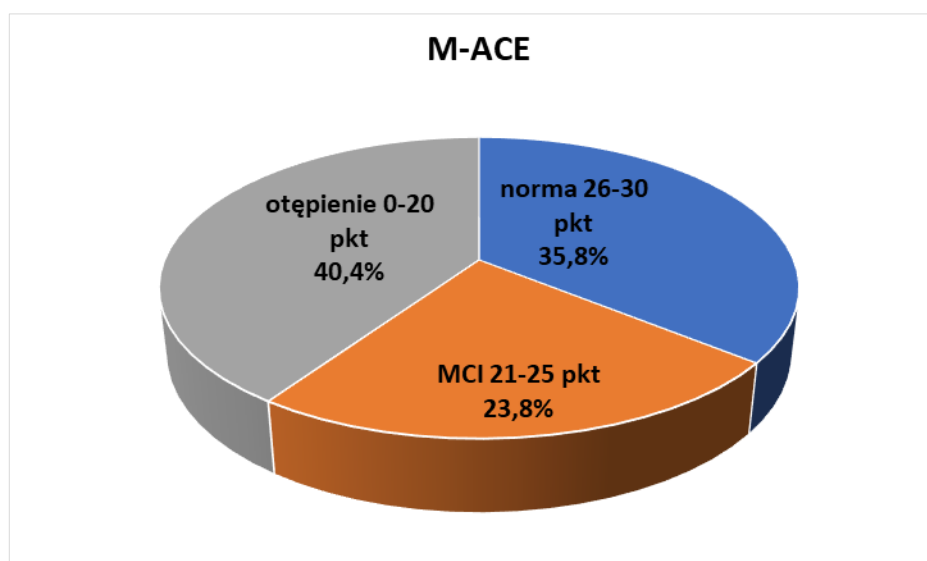


Ryc. 11 Korelacja pomiędzy latami edukacji a wynikami ACE-III (n = 386)

### 4.2.3 M-ACE

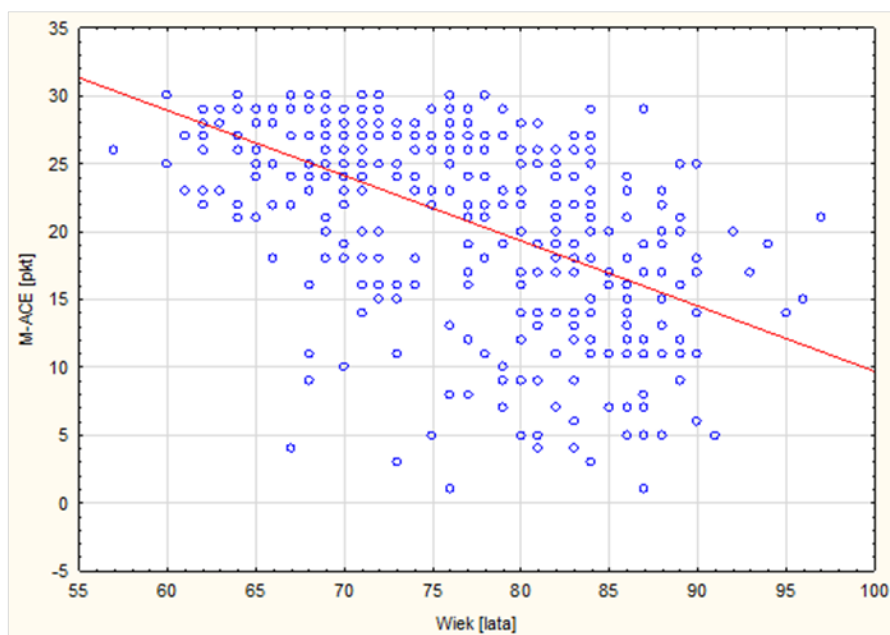
Średni wynik w zakresie skali M-ACE wynosił  $20,8 \pm 7,3$  (23,0; 1,0–30,0).

W świetle wyników uzyskanych w teście M-ACE, z uwzględnieniem punktów odcięcia 25 i 21 proponowanych przez autorów testu w odniesieniu do przeprowadzonej walidacji narzędzia, 138 osób, co stanowi 35,8%, uzyskało wyniki w normie, 92 osoby, co stanowi 23,8%, uzyskały wyniki świadczące o podwyższonym ryzyku otępienia i 156 osób, czyli 40,4% badanych, uzyskało wyniki w przedziale wysokiego prawdopodobieństwa otępienia. Szczegółowy opis przedstawia rycina 12.

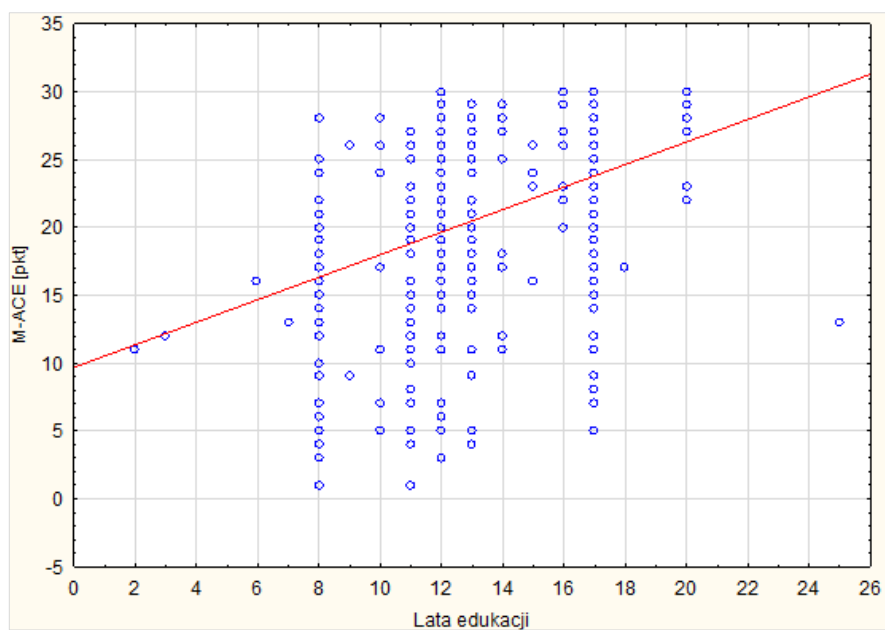


Ryc. 12 Szczegółowa charakterystyka skali M-ACE względem punktów odcięcia 25 i 21

Wykazano ujemną korelację pomiędzy wiekiem badanych osób, a wynikiem uzyskanym w teście M-ACE ( $r = -0,56914$ ;  $p = 0,0000$ ) oraz dodatnią korelację pomiędzy liczbą lat edukacji a wynikiem testu M-ACE ( $r = 0,3893$ ;  $p = 0,0000$ ). Wraz z wiekiem maleje wynik uzyskany w teście M-ACE. Natomiast wraz z ze zwiększeniem liczby lat edukacji wzrasta wyniki testu M-ACE. Szczegółową charakterystykę przedstawiono na poniższych rycinach 13 i 14.



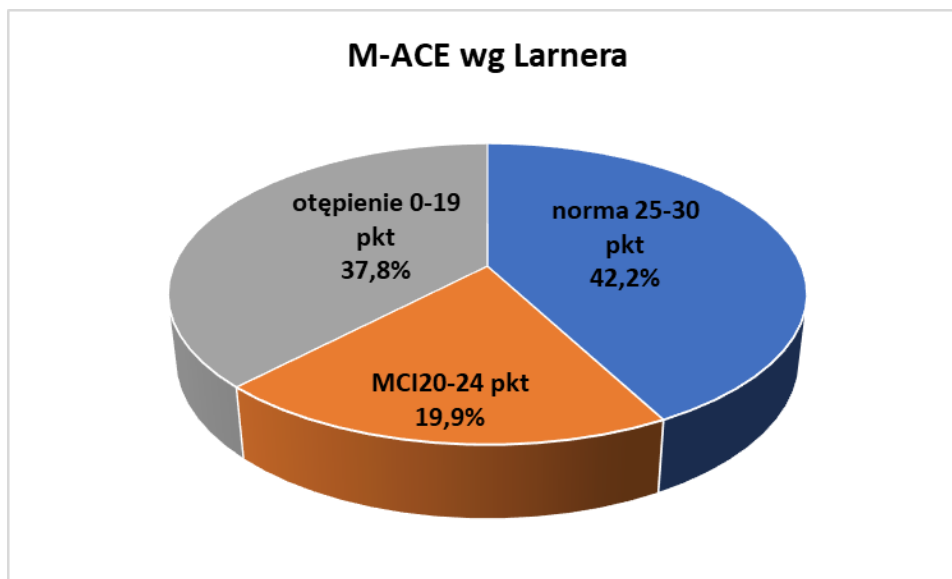
**Ryc. 13 Korelacja między wiekiem a wynikami M-ACE**



**Ryc. 14 Korelacja między latami edukacji a wynikami M-ACE**

W świetle wyników uzyskanych w teście M-ACE, z uwzględnieniem punktów odcięcia 24 i 20 zaproponowanych w najnowszym badaniu przez Larnera (2019b), 163 osoby, co stanowi 42,2%, uzyskało wyniki w normie, 77 osób, co stanowi 19,9%,

uzyskały wyniki świadczące o podwyższonym ryzyku otępienia i 146 osób, czyli 37,8% badanych, uzyskało wyniki w przedziale wysokiego prawdopodobieństwa otępienia. Szczegółowo prezentuje to rycina 15.

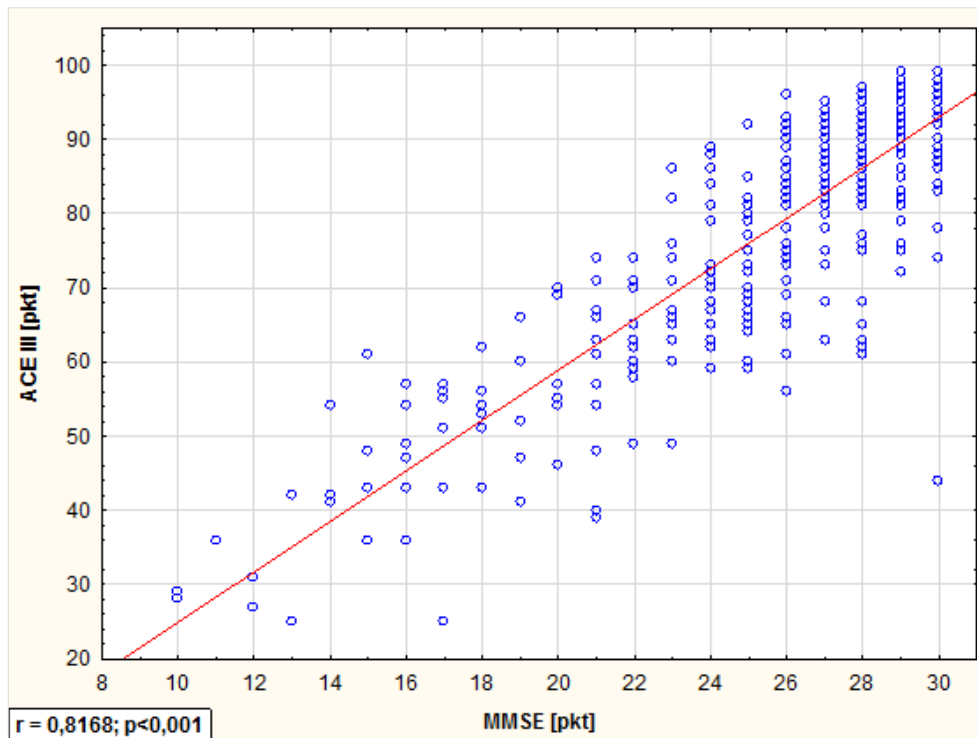


Ryc. 15 Szczegółowa charakterystyka skali M-ACE względem punktów odcięcia wg Larnera 24 i 20

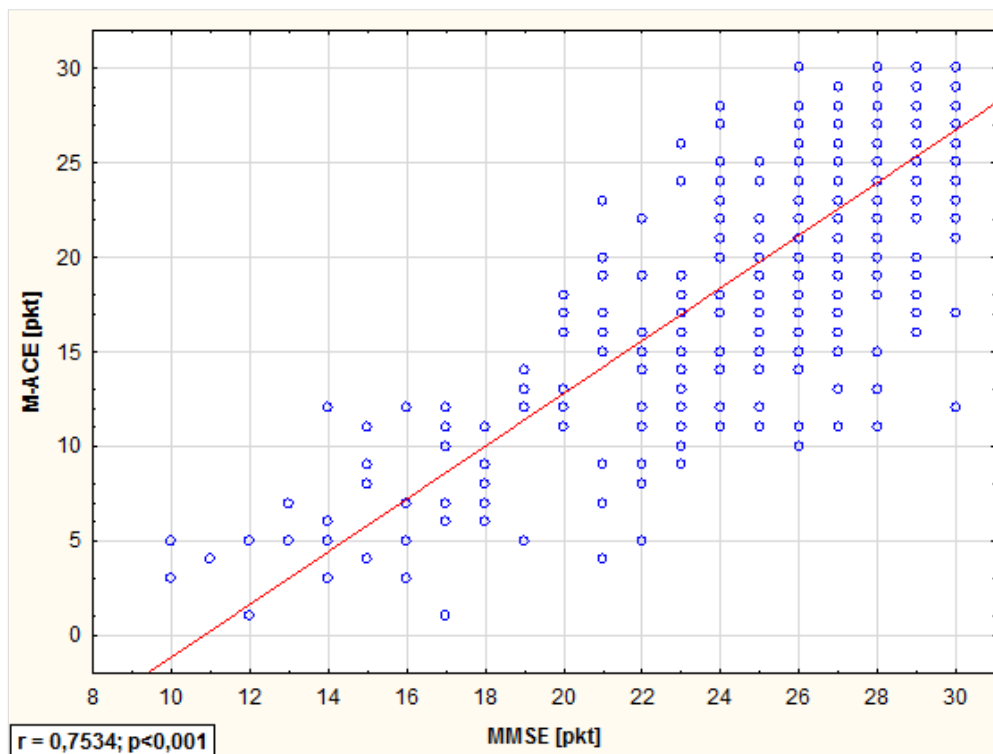
### 4.3 Porównanie skal w odniesieniu do MMSE (wyniki surowe)

Analizy współczynników korelacji dokonano dla obu metod (ACE-III i M-ACE) aby porównać ich czułość w odniesieniu do surowych wyników MMSE. Wykazano, że między poszczególnymi skalami występują istotne statystycznie dodatnie korelacje:

- MMSE i ACE-III – bardzo wysoka korelacja o sile  $r = 0,817$  (rycina 16). Wraz ze wzrostem liczby punktów w skali ACE-III rosła liczba punktów w skali MMSE (rycina 16).
- MMSE i M-ACE – wysoka korelacja o sile  $r = 0,753$  (rycina 17). Wraz ze wzrostem liczby punktów w skali M-ACE rosła liczba punktów w skali MMSE (rycina 17).
- ACE-III i M-ACE – bardzo wysoka korelacja o sile  $r = 0,942$  (rycina 18). Wraz ze wzrostem liczby punktów w skali ACE-III rosła liczba punktów w skali M-ACE (rycina 18).

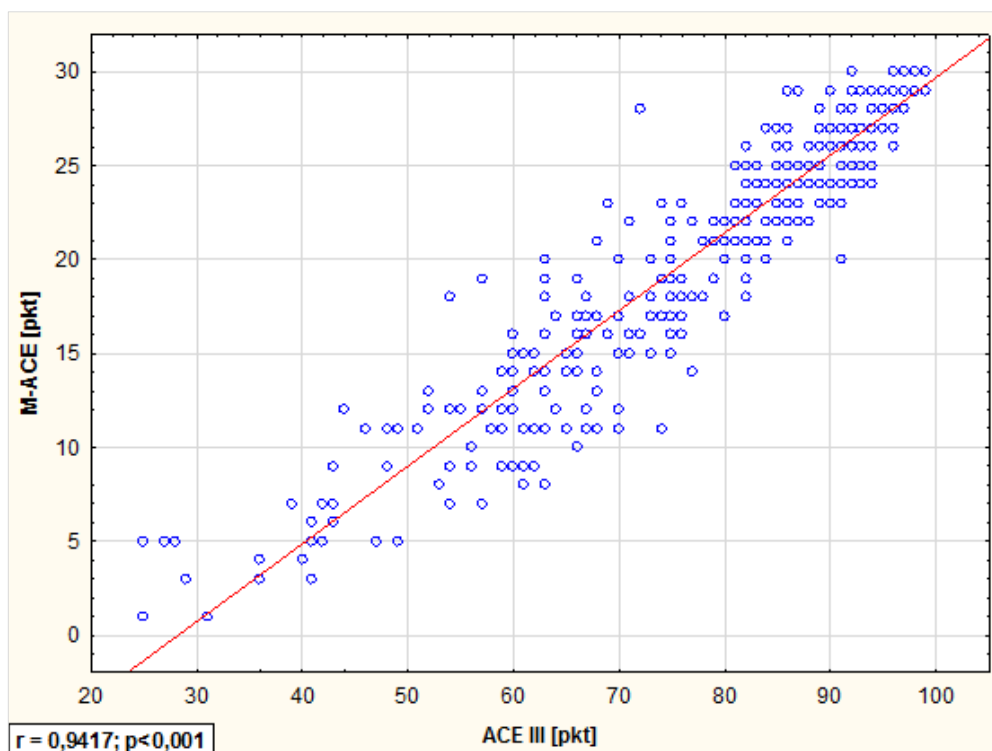


Ryc. 16 Korelacja wyników uzyskanych przy użyciu skali MMSE i skali ACE-III ( $n = 386$ )



Ryc. 17 Korelacja pomiędzy wynikami skali MMSE i M-ACE ( $n = 386$ )





Ryc. 18 Korelacja pomiędzy wynikami skali ACE-III i M-ACE

#### 4.3.1 ACE-III a MMSE

##### ACE-III a MMSE – dwie kategorie (poniżej normy i norma)

Wykazano, że wśród 217 (56,2%) badanych, którzy uzyskali wynik mieszczący się w normie w skali MMSE (27–30 pkt), co trzeci ( $n = 77$ ; 35,5%) w skali ACE-III otrzymał wynik poniżej normy (0–88 pkt). Wśród 150 (38,9%) respondentów mających wynik mieszczący się w normie w skali ACE-III (89–100 pkt) tylko 10 (6,7%) osób było poniżej normy w skali MMSE (0–26 pkt).

Osób, które w obu skalach były przypisane do tej samej kategorii (poniżej normy lub norma), było w sumie 299 (159+140). Stanowiły one 77,5% (41,2%+36,3%) wszystkich badanych. Dziesięcioro (2,6%) badanych, którzy w skali MMSE byli przypisani jako poniżej normy, w skali ACE-III otrzymali status norma. Z kolei 77 (19,9%) osób, które w skali MMSE były przypisane jako norma, w skali ACE-III otrzymały status poniżej normy.

Test McNemara wykazał, że wystąpiła istotna statystycznie zmiana w przejściu pacjentów między kategoriami skal MMSE i ACE-III ( $\chi^2 = 50,1$ ;  $p < 0,0001$ ) – w odniesieniu do skali MMSE, w skali ACE-III więcej osób przeszło do niższej kategorii (77 osób), niż do wyższej kategorii (10 osób).

Otrzymano wyniki:

- prawdziwie dodatnie – 159
- fałszywie dodatnie – 77
- fałszywie ujemne – 10
- prawdziwie ujemne – 140.

Na podstawie takiego układu danych tabeli  $2 \times 2$  wyznaczono parametry ROC skali ACE-III (dla punktu odcięcia 88).

**Tab. 5 Parametry ROC skali ACE III (dla punktu odcięcia 88)**

Parametr	Wartość	Ufność -95%	Ufność +95%
Czułość	0,941	0,894	0,971
Specyficzność	0,645	0,578	0,709
PLR	2,65	2,21	3,18
NLR	0,09	0,05	0,17
Chorobowość	0,438	0,388	0,489
PPV	0,674	0,632	0,713
NPV	0,933	0,884	0,963
ACC	0,775	0,730	0,815

PLR – iloraz wiarygodności wyniku dodatniego

NLR – ilorazu wiarygodności wyniku ujemnego

PPV – wartość predykcyjna dodatnia

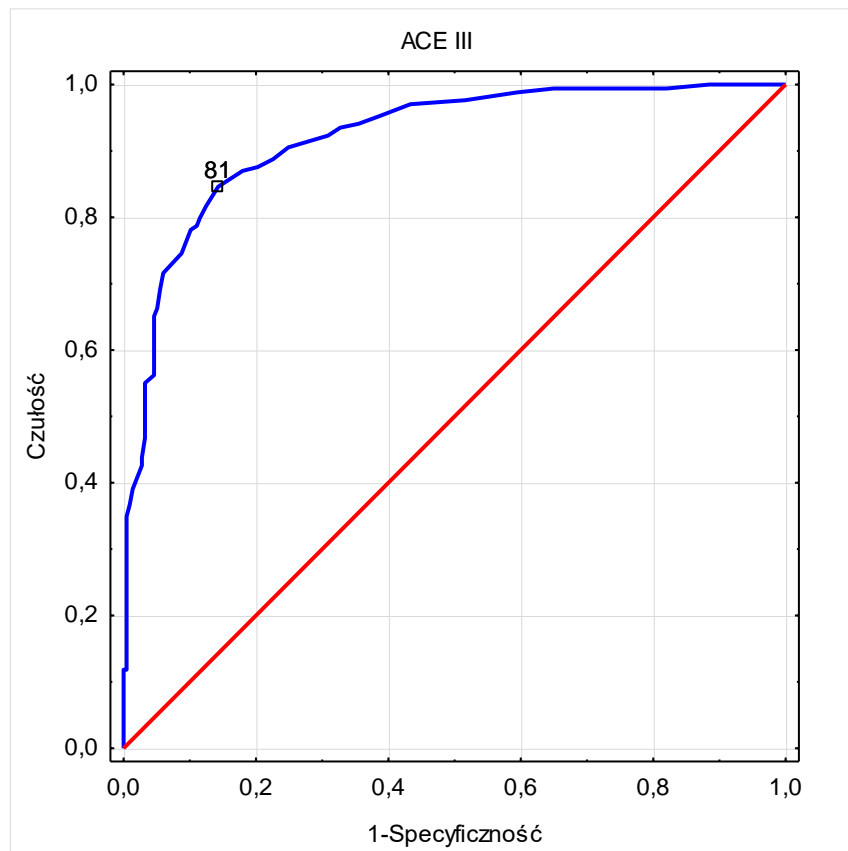
NPV – wartość predykcyjna ujemna

ACC – dokładność

### ACE-III – krzywa ROC

Badania wykazały, że pole powierzchni pod krzywą ROC dla zmiennej diagnostycznej ACE-III jest bardzo wysokie ( $AUC = 0,920 \pm 0,014$ ).

Dla skali ACE-III proponowany punkt odcięcia wynosi 81. Dla tego punktu odcięcia koszt błędnych decyzji osiągnął minimum (stopa błędów = 14,8%; dla punktu odcięcia 88 stopa błędów wynosiła 22,5%). Przy punkcie odcięcia 81 wartości czułości i swoistości osiągają jednocześnie największą wartość (czułość = 0,846; swoistość = 0,857) (rycina 19).



**Ryc. 19** Krzywa ROC skali ACE-III dla zmiennej stanu MMSE

Zmienna diagnostyczna – skala ACE-III (destymulanta)

Zmienna stanu – MMSE: 0 – norma (27–30 pkt), 1 – poniżej normy (0–26 pkt)

**Tab. 6 Parametry ROC skali ACE III (dla proponowanego punktu odcięcia 81)**

Parametr	Wartość	Ufność	
		-95%	+95%
Czułość	0,846	0,783	0,897
Specyficzność	0,857	0,803	0,901
PLR	5,92	4,25	8,26
NLR	0,18	0,13	0,26
Chorobowość	0,438	0,388	0,489
PPV	0,822	0,768	0,865
NPV	0,877	0,833	0,911
ACC	0,852	0,813	0,886

PLR – iloraz wiarygodności wyniku dodatniego  
NLR – ilorazu wiarygodności wyniku ujemnego  
PPV – wartość predykcji dodatnia  
NPV – wartość predykcji ujemna  
ACC – dokładność

### **ACE-III a MMSE – trzy kategorie (otępienie, MCI, norma)**

Z uwagi na niezwykle istotną klinicznie różnicę pomiędzy kategoriami MCI i otępienia, pod względem rokowania oraz zaleceń co do leczenia, przeprowadzono dodatkowe analizy uwzględniające MCI jako osobną kategorię. I tak, wśród osób, które brały udział w badaniach, tylko 62,7% ( $n = 242$ ) uzyskało zarówno w skali ACE-III, jak i MMSE, wynik mieszczący się w tej samej kategorii (otępienie, MCI lub norma). U 12 respondentów (3,1%) nastąpiło zwiększenie poziomu kategorii w skali ACE-III w porównaniu do kategorii MMSE:

- 2 (0,5%) osoby, które w skali MMSE były przypisane do kategorii otępienie, w skali ACE-III otrzymały status MCI,
- 10 (2,6%) osób, które w skali MMSE były przypisane jako MCI, w skali ACE-III uzyskały wynik w granicach normy.

U 132 respondentów (34,1%) nastąpiło obniżenie poziomu kategorii w skali ACE-III w porównaniu do kategorii MMSE:

- 55 osób (14,2%), które w skali MMSE były przypisane jako MCI, w skali ACE-III uzyskały wyniki na poziomie otępienia,
- 31 osób (8,0%), które w skali MMSE uzyskały wynik w granicach normy, w skali ACE-III uzyskały wyniki na poziomie otępienia,
- 46 osób (11,9%), które w skali MMSE uzyskały wynik w granicach normy, w skali ACE-III otrzymały status MCI.

Wykazano, że wystąpiła istotna statystycznie zmiana w przejściu pacjentów między kategoriami skal MMSE i ACE-III ( $\chi^2 = 98,3; p < 0,0001$ ) – więcej osób przeszło do niższej kategorii (132 osoby), niż do wyższej kategorii (12 osób) w skali ACE-III w porównaniu do kategorii skali MMSE.

#### **Analiza obniżonych obszarów ACE-III w stosunku do MMSE w normie**

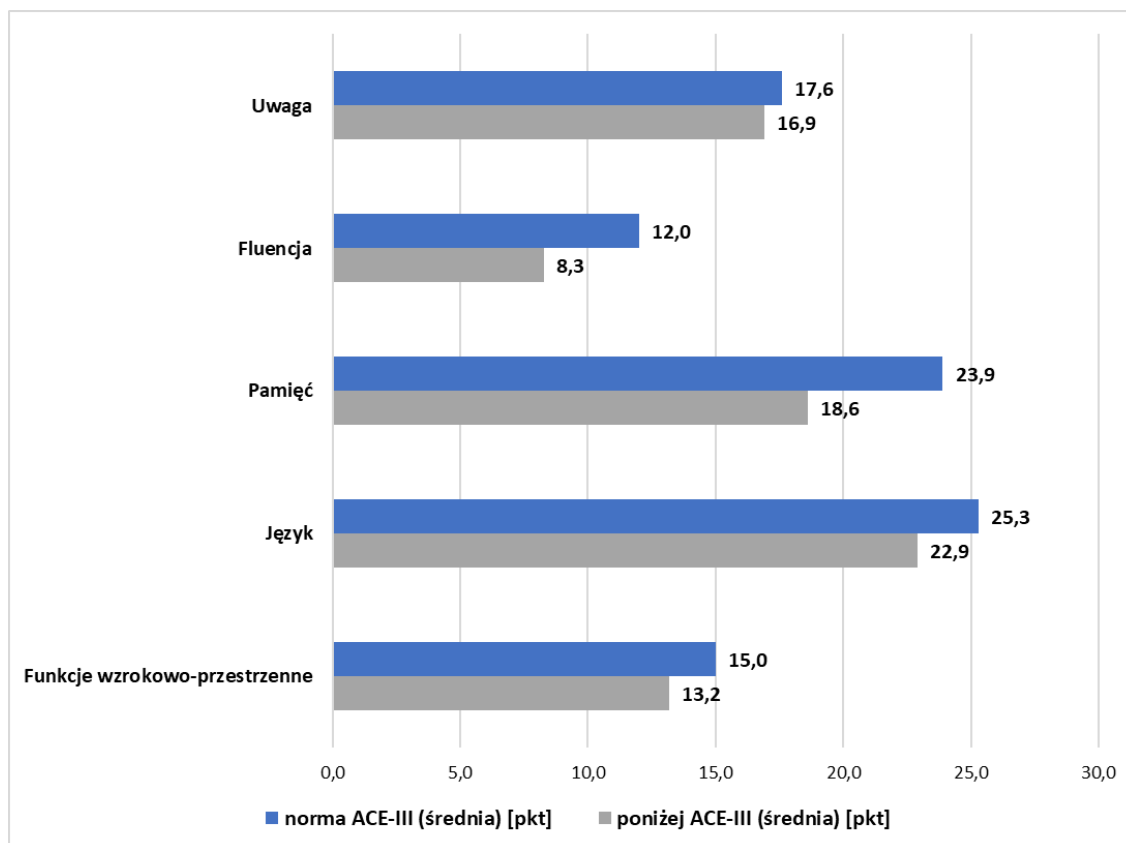
W kolejnej fazie analizy poszukiwano subtelnych różnic w funkcjonowaniu osób, których wyniki mieściły się w normie w obu testach, oraz osób, które uzyskały wyniki w normie w MMSE i poniżej normy w ACE-III. Uwzględniono zatem osoby z jednorazowym pomiarem, które w teście MMSE uzyskały wyniki 27–30 pkt (K:  $n = 178$ ; M:  $n = 39$ ). Dla tej grupy istotne statystycznie różnice między osobami poniżej normy (0–88 pkt) a osobami w normie (89–100 pkt) w skali ACE-III wystąpiły dla każdej z pięciu podskal ACE-III ( $p < 0,0001$ ). Wyższe wyniki w obszarach: Uwaga, Fluencja, Pamięć, Język, Funkcje wzrokowo-przestrzenne miały osoby, które uzyskały wyniki w normie w skali ACE-III. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli 7.

**Tab. 7** Szczegółowa charakterystyka pięciu podskal u badanych poniżej normy i w normie w skali ACE-III oraz wyniki testu U Manna-Whitneya (tylko osoby ze statusem norma w skali MMSE)

Skala	ACE-III	n	średnia, SD, mediana, zakres	Test U Manna-Whitneya	
				Z	P
Uwaga [pkt]	poniżej	77	16,9±1,4 (17,0; 11–18)	-4,46	0,0000*
	norma	140	17,6±0,7 (18,0; 15–18)		
Fluencja [pkt]	poniżej	77	8,3±2,3 (9,0; 2–12)	-9,58	0,0000*
	norma	140	12,0±2,2 (12,0; 6–25)		
Pamięć [pkt]	poniżej	77	18,6±4,6 (20,0; 7–25)	-9,53	0,0000*
	norma	140	23,9±2,3 (24,0; 9–29)		
Język [pkt]	poniżej	77	22,9±2,5 (24,0; 15–26)	-8,55	0,0000*
	norma	140	25,3±1,0 (26,0; 21–26)		
Wzrokowo- przestrzenne [pkt]	poniżej	77	13,2±2,2 (13,0; 5–16)	-6,92	0,0000*
	norma	140	15,0±1,2 (15,0; 10–16)		

ACE-III – poniżej normy: 0–88 pkt; norma: 89–100 pkt

Różnice punktowe średnich między osobami w normie a poniżej normy były największe w obszarach Fluencji i Pamięci – odpowiednio 3,7 pkt i 5,3 pkt (różnice procentowe średnich to odpowiednio: 26,4% i 20,4%). Pośrednio na wielkość różnic między osobami w normie a poniżej normy wskazuje wartość Z wyniku testu U Manna-Whitneya (dla Fluencji  $Z = -9,58$ , a dla Pamięci  $Z = -9,53$ ; wartość liczbowa mówi o wielkości różnicy, a znak „-” wskazuje kierunek zmian). Szczegóły przedstawia rycina 20.



Ryc. 20 Średnie wartości punktacji uzyskanej w pięciu podskalach u osób z wynikami w normie i poniżej normy w skali ACE-III

Zatem, biorąc pod uwagę różnicę punktową średnich, największa różnica jest dla Pamięci. Jednak ze względu na to, że każdy obszar ACE III ma inny zakres skali, posłużono się wartościami procentowymi – przypisując każdej ze skal zakres 0–100% wg wzoru: wartość % = wartość pkt/zakres × 100%.

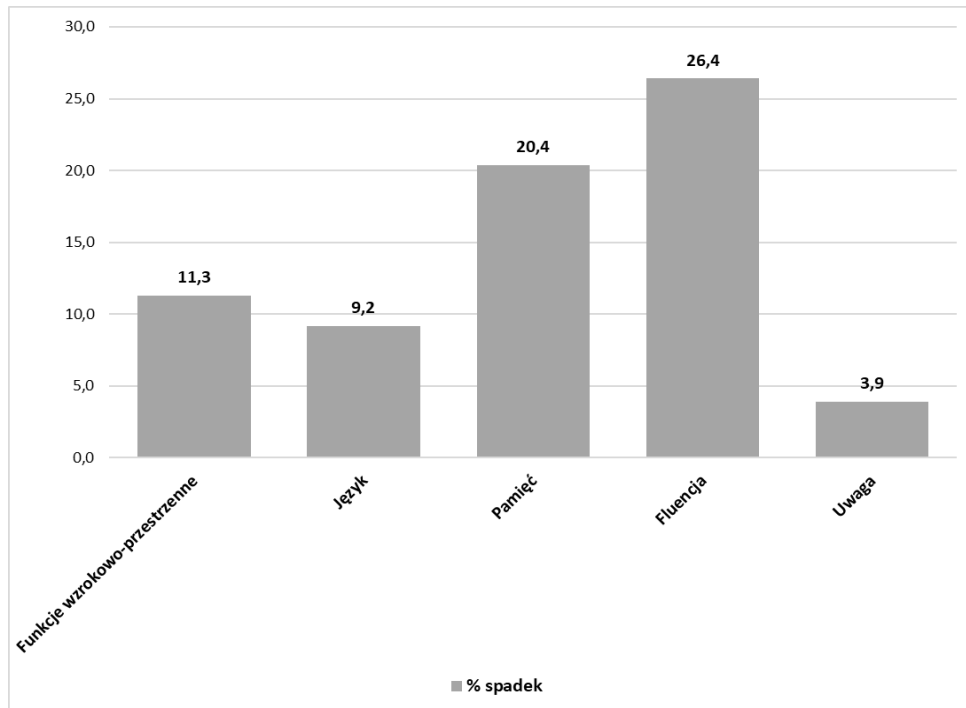
Dla tak utworzonych nowych zakresów otrzymano odpowiednio:

- Uwaga 1 pkt = 5,6%
- Fluencja 1 pkt = 7,1%
- Pamięć/Język 1pkt = 3,8%
- Wzrokowo-przestrzenne 1 pkt = 6,3%.

Dla Uwagi różnica punktowa średnich wynosiła 0,7 pkt; przeliczając na skalę procentową, otrzymano różnicę procentową średnich: 3,9%. Analogicznie dla

pozostałych obszarów otrzymano różnice procentowe średnich: Fluencja – 26,4%; Pamięć – 20,4%; Język – 9,2% i Funkcje wzrokowo-przestrzenne – 11,3%.

Największy wpływ na przypisanie osób z normą w skali MMSE do kategorii poniżej normy w skali ACE-III mają obszary Fluencja i Pamięć. Szczegółową charakterystykę przedstawiono na rycinie 21.



Ryc. 21 Różnice procentowe średnich między wynikami w normie a poniżej normy u osób w poszczególnych skalach ACE III (w odniesieniu do skal w zakresie 0–100%)

#### 4.3.2 M-ACE a MMSE

##### **M-ACE (dla punktu odcięcia 25) a MMSE – dwie kategorie (poniżej normy, norma)**

Badania pokazały, że wśród 217 (56,2%) osób biorących udział w badaniu, które otrzymały wyniki mieszczący się w normie w skali MMSE (27–30 pkt), 90 respondentów (41,5%) w skali M-ACE otrzymało wynik poniżej normy (0–25 pkt). Wśród 138 (35,8%) respondentów mających wynik mieszczący się w normie w skali M-ACE (26–30 pkt) tylko 11 (8,0%) osób było poniżej normy w skali MMSE (0–26 pkt).



Respondentów, którzy zarówno w skali MMSE, jak i w skali M-ACE uzyskali wynik kwalifikujący się do tej samej kategorii (poniżej normy lub norma), było 73,8% ( $n = 285$ ). 111 respondentów (2,8%), którzy w skali MMSE byli przypisani do kategorii „poniżej normy”, w skali M-ACE otrzymali status „norma”. Z kolei 90 osób (23,3%), które w skali MMSE były przypisane jako „norma”, w skali M-ACE otrzymali status „poniżej normy”.

Test McNemara wykazał, że wystąpiła istotna statystycznie zmiana w przejściu pacjentów między kategoriami skal MMSE i M-ACE ( $\chi^2 = 60,2$ ;  $p < 0,0001$ ) – więcej osób przeszło do niższej kategorii (90 osób), niż do wyższej kategorii (113 osób) w skali M-ACE w porównaniu do kategorii skali MMSE.

Otrzymano wyniki:

- prawdziwie dodatnie – 158
- fałszywie dodatnie – 90
- fałszywie ujemne – 11
- prawdziwie ujemne – 127

Na podstawie takiego układu danych tabeli  $2 \times 2$  wyznaczono parametry ROC skali M-ACE (dla punktu odcięcia 25).

**Tab. 8 Parametry ROC skali M-ACE (dla punktu odcięcia 25)**

Parametr	Wartość	Ufność -95%	Ufność +95%
Czułość	0,935	0,887	0,967
Specyficzność	0,585	0,517	0,652
PLR	2,25	1,92	2,65
NLR	0,11	0,06	0,20
Chorobowość	0,438	0,388	0,489
PPV	0,637	0,599	0,674
NPV	0,920	0,866	0,954
ACC	0,738	0,692	0,782

PLR – iloraz wiarygodności wyniku dodatniego  
 NLR – ilorazu wiarygodności wyniku ujemnego  
 PPV – wartość predykcjna dodatnia  
 NPV – wartość predykcjna ujemna  
 ACC – dokładność

### **M-ACE wg Larnera (dla punktu odcięcia 24) a MMSE – dwie kategorie (poniżej normy, norma)**

Przeprowadzone badania wykazały, że wśród 217 (56,2%) osób biorących udział w badaniu, które uzyskały wyniki mieszczące się w normie w skali MMSE (27–30 pkt), prawie co trzecia osoba ( $n = 70$ ; 32,3%) otrzymała wynik poniżej normy w skali M-ACE wg Larnera (0–24 pkt). Wśród 163 (42,2%) badanych mających normę w skali M-ACE wg Larnera (25–30 pkt) tylko 16 respondentów (9,8%) było poniżej normy w skali MMSE (0–26 pkt).

Respondenci, którzy w obu skalach byli przypisani do tej samej kategorii (poniżej normy lub norma), stanowili 77,7% ( $n=300$ ) całej grupy badanej. 16 respondentów (4,1%), którzy w skali MMSE byli przypisani do kategorii „poniżej normy”, w skali M-ACE wg Larnera otrzymali status „norma”. Z kolei 70 osób (18,1%), które w skali MMSE były przypisane jako „norma”, w skali M-ACE wg Larnera otrzymali status „poniżej normy”.

Test McNemara wykazał, że wystąpiła istotna statystycznie zmiana w przejściu pacjentów między kategoriami skal MMSE i M-ACE wg Larnera ( $\chi^2 = 32,7$ ;  $p < 0,0001$ ) – więcej osób przeszło do niższej kategorii (70 osób), niż do wyższej kategorii (16 osób) w skali M-ACE wg Larnera w porównaniu do kategorii skali MMSE.

Otrzymano wyniki:

- prawdziwie dodatnie – 153
- fałszywie dodatnie – 70
- fałszywie ujemne – 16
- prawdziwie ujemne – 147

Na podstawie takiego układu danych tabeli  $2 \times 2$  wyznaczono parametry ROC skali M-ACE wg Larnera (dla punktu odcięcia 24).

**Tab. 9 Parametry ROC skali M-ACE wg Larnera (dla punktu odcięcia 24)**

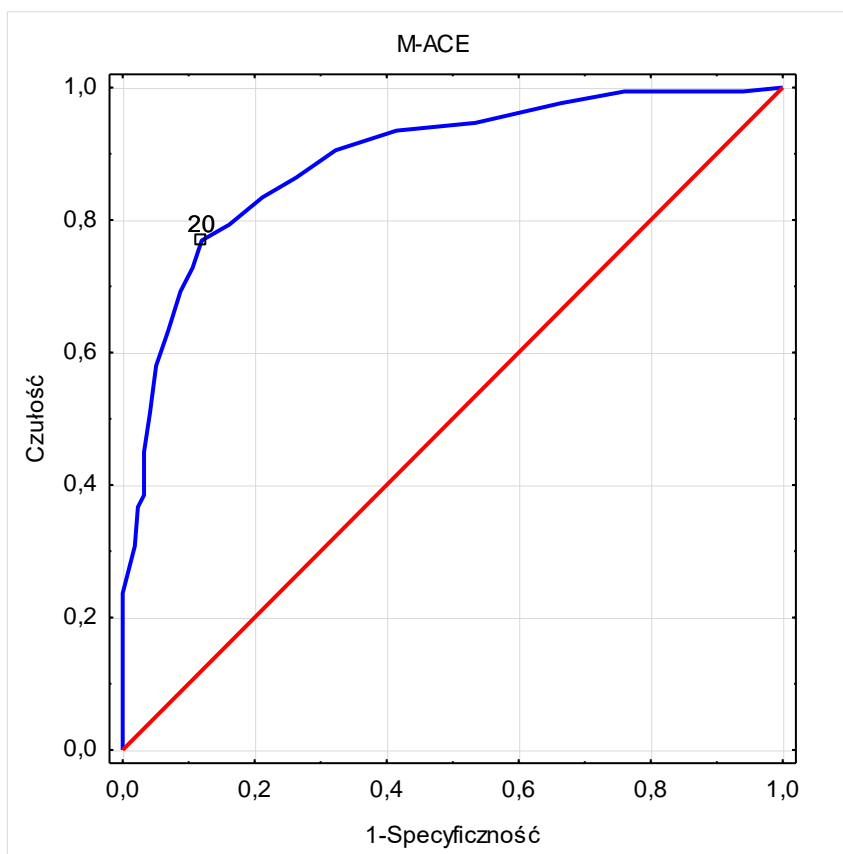
Parametr	Wartość	Ufność -95%	Ufność +95%
Czułość	0,905	0,851	0,945
Specyficzność	0,677	0,611	0,739
PLR	2,81	2,30	3,42
NLR	0,14	0,09	0,22
Chorobowość	0,438	0,388	0,489
PPV	0,686	0,642	0,727
NPV	0,902	0,851	0,937
ACC	0,777	0,732	0,818

PLR – iloraz wiarygodności wyniku dodatniego  
NLR – ilorazu wiarygodności wyniku ujemnego  
PPV – wartość predykcyjna dodatnia  
NPV – wartość predykcyjna ujemna  
ACC – dokładność

### **M-ACE – krzywa ROC**

Badania wykazały, że pole powierzchni pod krzywą ROC dla zmiennej diagnostycznej M-ACE jest bardzo wysokie ( $AUC = 0,891 \pm 0,017$ ).

Dla skali M-ACE proponowany punkt odcięcia wynosi 20. Dla tego punktu odcięcia koszt błędnych decyzji osiągnął minimum (stopa błędu = 16,8%; dla punktu odcięcia 25 stopa błędu wynosiła 26,2%). Dla punktu odcięcia 20 wartość czułości wynosi 0,769 a swoistości – 0,880, jednak nie osiągają w tym punkcie odcięcia jednocześnie największej wartości. Czułość i swoistość osiągają jednocześnie największą wartość dla punktu odcięcia 21 (czułość = 0,793; swoistość = 0,839; stopa błędu = 18,1%) (ryc. 22).



**Ryc. 22 Krzywa ROC skali M-ACE dla zmiennej stanu MMSE**

Zmienna diagnostyczna – skala M-ACE (destymulanta)

Zmienna stanu – MMSE: 0 – norma (27–30 pkt), 1 – poniżej normy (0–26 pkt)

**Tab. 10 Pole powierzchni AUC wraz z błędem standardowym (SE) i 95% przedziałem ufności dla skali M-ACE**

AUC	SE	Ufność	
		- 95%	+ 95%
0,891	0,017	0,859	0,924

Pole powierzchni pod krzywą ROC dla zmiennej diagnostycznej M-ACE jest bardzo wysokie ( $AUC=0,891\pm 0,017$ ).

**Tab. 11 Parametry ROC skali M-ACE (dla proponowanego punktu odcięcia 20)**

Parametr	Wartość	Ufność	Ufność
		-95%	+95%
Czułość	0,769	0,698	0,831
Specyficzność	0,880	0,829	0,920
PLR	6,42	4,43	9,29
NLR	0,26	0,20	0,35
Chorobowość	0,438	0,388	0,489
PPV	0,833	0,776	0,879
NPV	0,830	0,787	0,866
ACC	0,832	0,791	0,868

PLR – iloraz wiarygodności wyniku dodatniego  
NLR – ilorazu wiarygodności wyniku ujemnego  
PPV – wartość predykcyjna dodatnia  
NPV – wartość predykcyjna ujemna  
ACC – dokładność

### **M-ACE a MMSE – trzy kategorie (otępienie, MCI, norma)**

Wśród osób, które brały udział w badaniach, tylko 61,7% ( $n = 238$ ) uzyskało zarówno w skali M-ACE, jak i w skali MMSE, wynik mieszczący się w tej samej kategorii (otępienie, MCI lub norma). U 14 osób (3,7%) nastąpiło zwiększenie poziomu kategorii w skali M-ACE w porównaniu do kategorii MMSE:

- 3 osoby (0,8%), które w skali MMSE były przypisane jako otępienie, w skali M-ACE otrzymały status MCI,
- 1 osoba (0,3%), która w skali MMSE była przypisana jako otępienie, w skali M-ACE otrzymała status norma,

- 10 osób (2,6%), które w skali MMSE były przypisani jako MCI, w skali M-ACE otrzymały status norma.

U co trzeciej osoby ( $n = 134$ ; 34,7%) nastąpiło obniżenie poziomu kategorii w skali M-ACE w porównaniu do kategorii MMSE:

- 44 osoby (11,4%), które w skali MMSE były przypisane jako MCI, w skali M-ACE otrzymały status otępienie,
- 26 osób (6,7%), które w skali MMSE były przypisane jako norma, w skali M-ACE otrzymały status otępienie,
- 64 osoby (16,6%), które w skali MMSE były przypisane jako norma, w skali M-ACE otrzymały status MCI.

Test Bowkera-McNemara wykazał, że wystąpiła istotna statystycznie zmiana w przejściu pacjentów między kategoriami skal MMSE i M-ACE ( $\chi^2 = 93,3$ ;  $p < 0,0001$ ) – więcej osób przeszło do niższej kategorii (134 osoby), niż do wyższej kategorii (14 osób) w skali M-ACE w porównaniu do kategorii skali MMSE.

#### **M-ACE wg Larnera a MMSE – trzy kategorie (otępienie, MCI, norma)**

Wśród badanych respondentów 66,8% ( $n = 258$ ) uzyskało zarówno w skali M-ACE wg Larnera, jak i w skali MMSE, wynik mieszczący się w tej samej kategorii (otępienie, MCI lub norma). U 20 osób (5,2%) nastąpiło zwiększenie poziomu kategorii w skali M-ACE w porównaniu do kategorii MMSE:

- 4 osoby (1%), które w skali MMSE były przypisane jako otępienie, w skali M-ACE wg Larnera otrzymały status MCI,
- 1 osoba (0,3%), która w skali MMSE była przypisana jako otępienie, w skali M-ACE wg Larnera otrzymała status norma,
- 15 osób (3,9%), które w skali MMSE były przypisane jako MCI, w skali M-ACE wg Larnera otrzymały status norma.

U 108 osób (28%) nastąpiło obniżenie poziomu kategorii w skali M-ACE wg Larnera w porównaniu do kategorii MMSE:

- 38 osób (9,8%), które w skali MMSE były przypisane jako MCI, w skali M-ACE wg Larnera otrzymały status otępienie,

- 23 osoby (6%), które w skali MMSE były przypisane jako norma, w skali M-ACE wg Larnera otrzymały status otępienie,
- 47 osób (12,2%), które w skali MMSE były przypisane jako norma, w skali M-ACE wg Larnera otrzymały status MCI.

Wykazano, że wystąpiła istotna statystycznie zmiana w przejściu pacjentów między kategoriami skal MMSE i M-ACE wg Larnera ( $\chi^2 = 59,8$ ;  $p < 0,0001$ ) – więcej osób przeszło do niższej kategorii (108 osób), niż do wyższej kategorii (20 osób) w skali M-ACE wg Larnera w porównaniu do kategorii skali MMSE.

## 4.4 Badanie podłużne

### 4.4.1 Charakterystyka ogólna

W niniejszej części analizy brano pod uwagę tylko osoby, które miały wykonany co najmniej dwukrotny pomiar MMSE. Analiza obejmowała w sumie 138 osób, w tym 112 kobiet (81,2%) i 26 mężczyzn (18,8%). Średni wiek wynosił  $73,2 \pm 7,4$  lat (71,5; 60–97). Kobiety były istotnie statystycznie młodsze od mężczyzn [K:  $72,5 \pm 7,0$  lat (71,0; 60,0–97,0 lat) vs. M:  $76,1 \pm 8,5$  lat (77,0; 62,0–95 lat);  $p < 0,05$ ].

### 4.4.2 Pomiary MMSE w czasie

Do porównania zmian punktacji MMSE brano pod uwagę dwa punkty czasowe (I i II). U osób, które miały trzy pomiary lub więcej, jako II punkt pomiarowy brano wynik ostatniego pomiaru. Średni czas między pomiarem I a II u badanych osób wynosił  $13,0 \pm 9,3$  miesięcy.

### 4.4.3 Zmiana punktacji w czasie

Analizie poddano zmianę w czasie odnoszącą się do poszczególnych testów. Tylko w przypadku testu ACE-III i M-ACE zaobserwowano zmianę w czasie istotną statystycznie. W obu tych testach zaobserwowano zmianę:

- ACE-III: [I]:  $86,2 \pm 11,7$  (90,0; 47–100) i [II]:  $87,0 \pm 12,7$  (92,0; 42–100);  $p < 0,01$ ,

- M-ACE: 23,8±5,4 (25,0; 5–30) i [II]: 24,3±5,8 (26,5; 4–30);  $p < 0,05$ .

Nie wykazano istotnej różnicy w poziomie MMSE w dwóch punktach pomiarowych, zatem czas nie miał wpływu na poziom punktacji MMSE u badanych osób. W przypadku skal ACE-III i M-ACE nastąpił wzrost punktacji w czasie. Dla skali ACE-III istotna różnica wystąpiła tylko w obszarze wzrokowo-przestrzennym. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 6).

**Tab. 12** Charakterystyka punktacji skal MMSE, ACE-III i M-ACE u badanych w dwóch punktach pomiarowych (I, II) oraz wyniki kolejności par Wilcoxona

Skala	Pomiar	n	średnia, SD, mediana, zakres	Test kolejności par Wilcoxona	
				Z	p
MMSE	I	138	27,3±3,0 (28,0; 15–30)	0,65	0,5162
	II	138	27,4±3,0 (28,0; 18–30)		
ACE-III	I	138	86,2±11,7 (90,0; 47–100)	2,61	0,0090*
	II	138	87,0±12,7 (92,0; 42–100)		
ACE-III Uwaga	I	138	16,4±2,1 (17,0; 7–18)	0,46	0,6446
	II	138	16,4±2,2 (17,0; 9–18)		
ACE-III Fluencja	I	138	10,3±2,9 (11,0; 1–15)	1,49	0,1370
	II	138	10,6±3,0 (11,0; 2–20)		
ACE-III Pamięć	I	138	21,2±5,2 (23,0; 3–29)	0,50	0,6205
	II	138	21,3±5,4 (23,0; 4–26)		
ACE-III Język	I	138	24,3±2,4 (25,0; 15–26)	1,11	0,2668
	II	138	24,1±2,7 (25,0; 12–26)		
ACE-III Wzrokowo- przestrzenne	I	138	14,1±2,1 (15,0; 5–16)	3,48	0,0005*
	II	138	14,6±2,0 (15,0; 6–16)		
M-ACE	I	138	23,8±5,4 (25,0; 5–30)	2,09	0,0367*
	II	138	24,3±5,8 (26,5; 4–30)		

\* istotny statystycznie,  $p < 0,05$



Wyznaczono różnicę punktacji skal MMSE, ACE-III i M-ACE (delta) między pomiarem końcowym (II) a początkowym (I):

- delta MMSE:  $0,1 \pm 2,4$  (0,0; -8–13)
- delta ACE-III:  $0,8 \pm 4,9$  (1,0; -18–15)
- delta M-ACE:  $0,5 \pm 2,9$  (1,0; -8–7)

U co trzeciej osoby biorącej udział w badaniu ( $n = 47$ ; 34,%) nastąpił spadek punktacji MMSE w czasie, u 39 (28,3%) osób nie zmienił się wynik punktacji MMSE między pomiarem II a I. Wzrost punktacji MMSE w czasie odnotowano u 52 osób (37,7%) biorących udział w badaniu.

U 51 (37%) respondentów nastąpił spadek punktacji ACE-III w czasie. Taki sam wynik przy I i II pomiarze odnotowano jedynie u 11 (8%) respondentów. Natomiast u ponad połowy osób biorących udział w badaniu ( $n = 76$ ; 55%) nastąpił wzrost punktacji ACE-III w czasie.

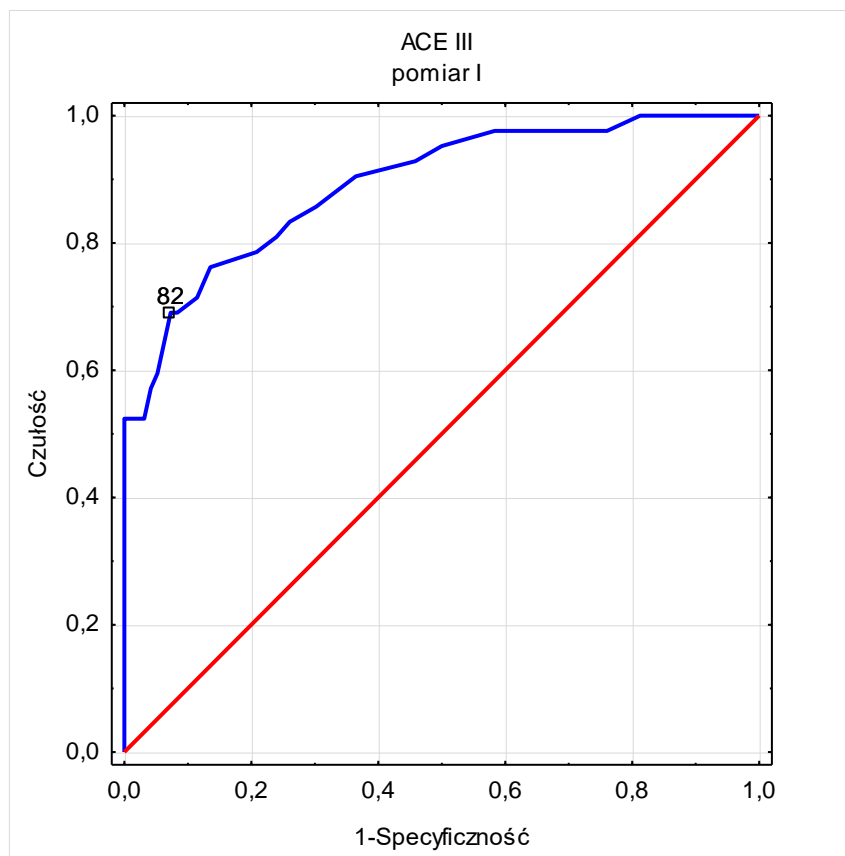
U co trzeciego respondenta ( $n = 49$ ; 35,5%) nastąpił spadek punktacji M-ACE w czasie. Taki sam wynik w czasie I i II pomiaru zaobserwowano u 17 (12,3%) osób. Ponad połowa badanych ( $n = 72$ ; 52,2%) uzyskała wzrost punktacji M-ACE w czasie.

#### 4.4.4 Zmiana kategorii w czasie – ACE-III a MMSE – dwie kategorie (poniżej normy i norma)

##### Pomiar I

Wykazano, że w przypadku I pomiaru (test McNemara) wystąpiła istotna statystycznie zmiana w przejściu pacjentów między kategoriami skal MMSE i ACE-III ( $\chi^2 = 9,03$ ;  $p = 0,0027$ ). Więcej osób przeszło do niższej kategorii (25 osób), niż do wyższej kategorii (7 osób) w skali ACE-III w porównaniu do kategorii skali MMSE.

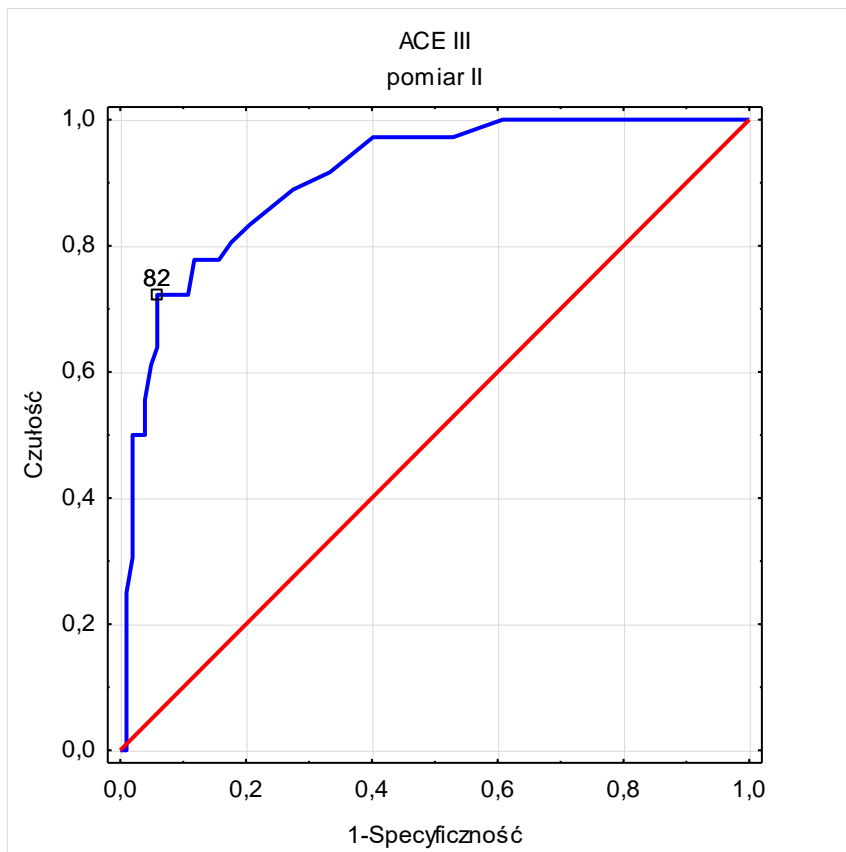
Pole powierzchni pod krzywą ROC dla zmiennej diagnostycznej ACE-III jest wysokie ( $AUC = 0,892 \pm 0,031$ ); rycina 23.



Ryc. 23 Krzywa ROC skali ACE-III dla zmiennej stanu MMSE dla pomiaru I

## Pomiar II

Analiza statystyczna II pomiaru (test McNemara) wykazała, że wystąpiła istotna statystycznie zmiana w przejściu pacjentów między kategoriami skal MMSE i ACE-III ( $\chi^2 = 4,00$ ;  $p = 0,0455$ ). Więcej osób przeszło do niższej kategorii (18 osób), niż do wyższej kategorii (7 osób) w skali ACE-III w porównaniu do kategorii skali MMSE. Pole powierzchni pod krzywą ROC dla zmiennej diagnostycznej ACE-III jest wysokie ( $AUC = 0,908 \pm 0,027$ ); rycina 24.



Ryc. 24 Krzywa ROC skali ACE-III dla zmiennej stanu MMSE dla pomiaru II

### Porównanie czułości i swoistości w czasie

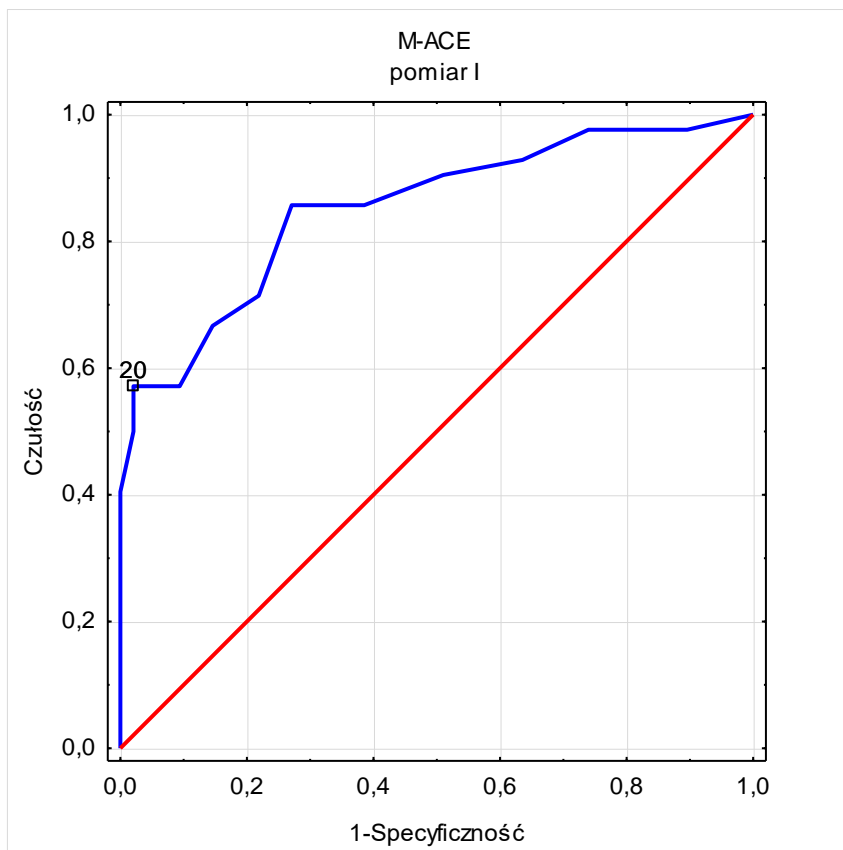
Nie wykazano różnic istotnych statystycznie między dwoma wskaźnikami struktury – czułości i swoistości w czasie – między pomiarem I a pomiarem II ( $p = 0,1516$ ).

### M-ACE a MMSE – dwie kategorie (poniżej normy, norma)

#### Pomiar I

Wykazano, że w przypadku pomiaru I (test McNemara) wystąpiła istotna statystycznie zmiana w przejściu pacjentów między kategoriami skal MMSE i M-ACE ( $\chi^2 = 11,28$ ;  $p = 0,0008$ ). Więcej osób przeszło do niższej kategorii (26 osób), niż do wyższej kategorii (6 osób) w skali M-ACE w porównaniu do kategorii skali MMSE.

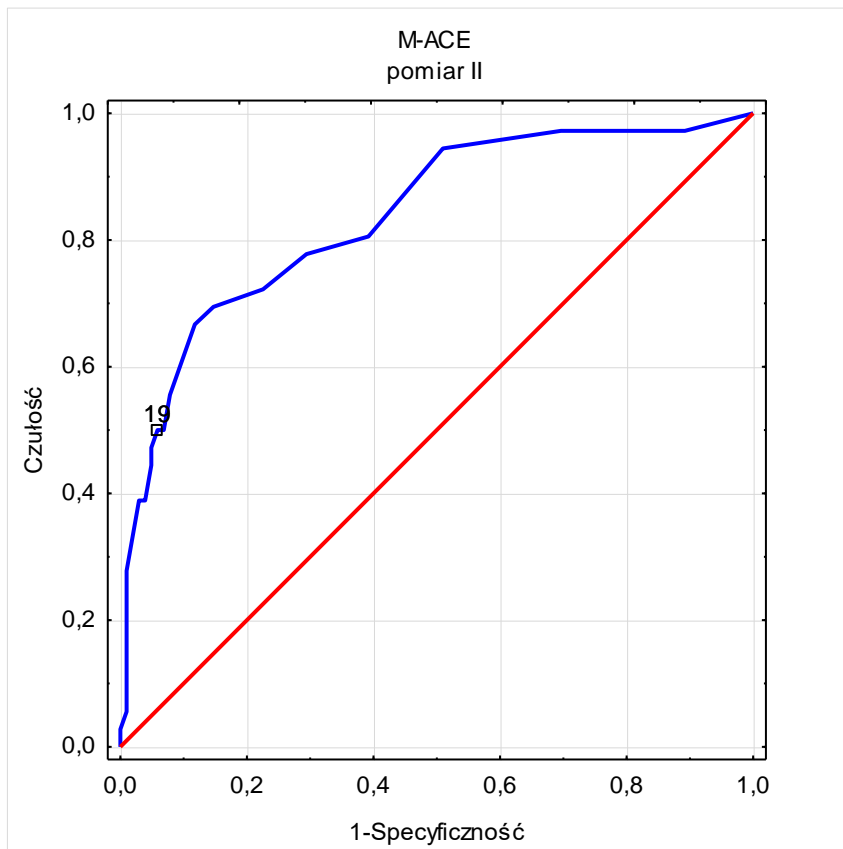
Pole powierzchni pod krzywą ROC dla zmiennej diagnostycznej M-ACE jest wysokie ( $AUC = 0,852 \pm 0,038$ ); rycina 25.



Ryc. 25 Krzywa ROC skali M-ACE dla zmiennej stanu MMSE dla pomiaru I

Analiza statystyczna dla pomiaru II (test McNemara) wykazała, że wystąpiła istotna statystycznie zmiana w przejściu pacjentów między kategoriami skal MMSE i M-ACE ( $\chi^2 = 4,36$ ;  $p = 0,0367$ ). Więcej osób przeszło do niższej kategorii (23 osoby), niż do wyższej kategorii (10 osób) w skali M-ACE w porównaniu do kategorii skali MMSE.

Pole powierzchni pod krzywą ROC dla zmiennej diagnostycznej M-ACE jest wysokie ( $AUC = 0,837 \pm 0,040$ ); rycina 26.



Ryc. 26 Krzywa ROC skali M-ACE dla zmiennej stanu MMSE dla pomiaru II

## **Porównanie czułości i swoistości w czasie**

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie między dwoma wskaźnikami struktury – czułości i swoistości w czasie – między pomiarem I a pomiarem II ( $p = 0,4534$ ).

### **4.4.5 Zmiana kategorii w czasie (3 kategorie)**

#### **Skala MMSE**

Ponad  $\frac{3}{4}$  osób biorących udział w badaniu ( $n = 107$ ; 77,5%) uzyskała wynik w skali MMSE w I i II pomiarze mieszczący się w tej samej kategorii (otępienie, MCI lub norma).

U 16 osób (11,6%) nastąpiło zwiększenie poziomu kategorii w MMSE:

- 3 osoby (2,2%), które w I pomiarze były przypisane jako otępienie, w II pomiarze otrzymały status norma,
- 13 osób (9,4%), które w I pomiarze były przypisane jako MCI, w II pomiarze otrzymały status norma.

Natomiast u 15 osób (10,8%) nastąpiło przejście do niższej kategorii skali MMSE:

- 5 osób (3,6%), które w I pomiarze były przypisane jako MCI, w II pomiarze otrzymały status otępienie,
- 1 osoba (0,7%), która w I pomiarze była przypisana jako norma, w II pomiarze otrzymała status otępienie,
- 9 osób (6,5%), które w I pomiarze były przypisane jako norma, w II pomiarze otrzymały status MCI.

Nie wykazano istotnej statystycznie zmiany w przejściu pacjentów między kategoriami skali MMSE w czasie ( $\chi^2 = 3,86$ ;  $p = 0,2770$ ).

#### **Skala ACE-III**

Podobny wynik zaobserwowano, jeżeli chodzi o pomiary w skali ACE-III. Wykazano, że 109 respondentów (79,0%) otrzymało w pomiarze I i II wyniki przypisane do tej samej kategorii (otępienie, MCI lub norma).

U 21 (15,2%) osób zaobserwowano przejście do wyższej kategorii skali ACE-III:

- 4 (2,9%) osoby, które w I pomiarze były przypisane jako otępienie, w II pomiarze otrzymały status MCI,
- 2 osoby (1,4%), które w I pomiarze były przypisane jako otępienie, w II pomiarze otrzymały status norma,
- 15 osób (10,9%), które w I pomiarze były przypisane jako MCI, w II pomiarze otrzymały status norma.

Jedynie u 8 osób (5,8%) nastąpiło przejście do niższej kategorii skali ACE-III:

- 4 osoby (2,9%), które w I pomiarze były przypisane jako MCI, w II pomiarze otrzymały status otępienie,
- 1 osoba (0,7%), która w I pomiarze była przypisana jako norma, w II pomiarze otrzymała status otępienie,
- 3 osoby (2,2%), które w I pomiarze były przypisane jako norma, w II pomiarze otrzymały status MCI.

Nie wykazano istotnej statystycznie zmiany w przejściu pacjentów między kategoriami skali ACE-III w czasie ( $\chi^2 = 6,85$ ;  $p = 0,0768$ ).

### **Skala M-ACE**

Spośród osób biorących udział w badaniu 72,5% ( $n = 100$ ) w pomiarze I i II przypisanych było do tej samej kategorii (otępienie, MCI lub norma).

U 26 osób (18,8%) nastąpiło przejście do wyższej kategorii skali M-ACE:

- 5 osób (3,6%), które w I pomiarze było przypisanych jako otępienie, w II pomiarze otrzymały status MCI,
- 21 osób (15,2%), które w I pomiarze było przypisanych jako MCI, w II pomiarze otrzymały status norma.

U 12 osób (8,7%) nastąpiło przejście do niższej kategorii skali M-ACE:

- 4 osoby (2,9%), które w I pomiarze były przypisane jako MCI, w II pomiarze otrzymały status otępienie,
- 8 osób (5,8%), u których w I pomiarze kategorią była norma, w II pomiarze otrzymały status MCI.

Nie wykazano istotnej statystycznie zmiany w przejściu pacjentów między kategoriami skali M-ACE w czasie ( $\chi^2 = 4,97$ ;  $p = 0,1740$ ).

### **Skala M-ACE wg Larnera**

W prowadzonych w ramach niniejszej pracy badaniach wykazano, że 102 osoby (73,9%) w I i II pomiarze w zakresie skali M-ACE wg. Larnera uzyskały wynik określający tę samą kategorię (otępienie, MCI lub norma).

Prawie u co szóstej osoby ( $n = 24$ ; 17,4%) nastąpiło przejście do wyższej kategorii skali M-ACE wg Larnera:

- 3 osoby (2,2%), które w I pomiarze były przypisane jako otępienie, w II pomiarze otrzymały status MCI,
- 21 osób (15,2%), u których w I pomiarze wykazano, że byli przypisani jako MCI, w II pomiarze otrzymało status norma.

U 12 osób (8,7%) nastąpiło przejście do niższej kategorii skali M-ACE wg Larnera:

- 4 osoby (2,9%), które w I pomiarze były przypisane jako MCI, w II pomiarze otrzymały status otępienie,
- 8 osób (5,8%), które w I pomiarze były przypisane jako norma, w II pomiarze otrzymały status MCI.

Nie wykazano istotnej statystycznie zmiany w przejściu pacjentów między kategoriami skali M-ACE wg Larnera w czasie ( $\chi^2 = 4,97$ ;  $p = 0,1740$ ).



## 5 Dyskusja

### Uwagi dotyczące charakterystyki grupy badanej

Spośród 386 osób zakwalifikowanych do badania 78,2% stanowiły kobiety, mężczyźni natomiast – 21,8%. Kobiety były również istotnie statystycznie młodsze, niż mężczyźni. Taki rozkład osób objętych badaniem odzwierciedla rzeczywisty odsetek pacjentów korzystających z opieki poradni geriatrycznej, w szczególności w zakresie diagnostyki psychologicznej, i gotowości do korzystania z instytucjonalnych form aktywizacji kierowanych do seniorów. Poza zmiennymi demograficznymi (większa długość życia kobiet), na taki stan rzeczy mają również wpływ czynniki kulturowe, takie jak niechęć wobec poszukiwania profesjonalnej pomocy w obszarze zaburzeń psychicznych w związku z obawą przed stygmatyzacją, wykazywana w szczególności przez osoby starsze, w większym stopniu przez mężczyzn (Mackenzie i wsp., 2019). Wśród innych czynników wymienianych w tym kontekście rozważa się m.in. wyższy poziom rezyliencji, większą otwartość na ujawnianie trudności i poszukiwanie pomocy, bardziej prozdrowotne modele zachowań u kobiet niż u mężczyzn oraz większe zaangażowanie w podtrzymywanie relacji społecznych, uznane za jeden z 12 czynników prewencji otępienia w raporcie autorstwa Livingston i wsp. (2020) opublikowanym w czasopiśmie *Lancet*. Izolacja i samotność są rozpatrywane w kategoriach czynników sprzyjających rozwojowi otępień, z uwagi na wynikające z nich zubożenie rezerwy poznawczej, ograniczanie stymulacji poznawczej i wzrost ryzyka zaburzeń nastroju (Evans, 2019). Przykładowo, w obszernych, prowadzonych na przestrzeni dziesięciu lat badaniach japońskich wykazano, że osoby uzyskujące najwyższe wyniki w pięciopunktowej skali kontaktów społecznych obejmującej relacje małżeńskie, rodzinne, przyjacielskie i przynależność do grup społecznych oraz zaangażowanie w pracę zarobkową miały o 46% niższe ryzyko rozwoju otępienia, niż osoby z niskimi wynikami (Saito i wsp., 2018).

Do niniejszego badania zakwalifikowano osoby od 60. r.ż., ponieważ takie są kryteria rekrutacji do projektów aktywizacji społecznej oraz próg wiekowy kwalifikacji

do Poradni Geriatrycznej, co jednocześnie wyklucza możliwość wczesnej interwencji u pacjentów z otępieniami o wczesnym początku, który to początek w przypadku choroby Alzheimera i otępienia czołowo-skroniowego może przypadać nawet na trzecią lub czwartą dekadę życia (O'Malley i wsp., 2019).

W badaniu wykazano, że wraz z wiekiem wynik uzyskany w teście obniżał się, przy czym najwyższe wyniki miała grupa osób przed 70 rokiem życia, a osoby od 71 do 80 roku życia miały wyniki istotnie wyższe, niż osoby po 80 roku życia, co przemawia za tezą o wzrastających z wiekiem trudnościach w zakresie angażowania procesów poznawczych w zadania testowe, ale również wynika z uwarunkowań zdrowotnych u osób, które zgłaszają się do Poradni Geriatrycznej. Takie rozumowanie znajduje potwierdzenie w najnowszych doniesieniach dotyczących funkcjonowania poznawczego najstarszych seniorów, tych powyżej 80 roku życia (Legdeur i wsp., 2018; Stephan i wsp., 2018; Arenaza-Urquijo i wsp., 2019).

Wykształcenie jest czynnikiem w istotny sposób wpływającym na sprawność poznawczą osób starszych. Stanowi element tzw. rezerwy poznawczej (ang. *cognitive reserve*, CR), czyli zestawu kompetencji i strategii poznawczych pozwalających na kompensowanie ubytków wynikających z neurodegeneracji (Groot i wsp., 2018; Legdeur i wsp. 2018, Barczak, 2014). Liczba lat kształcenia w omawianym badaniu została wyznaczona w oparciu o naukę w systemie szkolnictwa zarówno powszechnego, jak i uzupełniającego w postaci kursów i „przyuczeń” do zawodu, co uznano za najwłaściwsze z punktu widzenia specyfiki okresu powojennego, na który przypadły lata młodości obecnych seniorów. W niniejszym badaniu stwierdzono istotną statystycznie korelację dodatnią – wraz z liczbą lat edukacji zwiększał się wynik uzyskany przez respondentów w teście MMSE. Uzyskane wyniki są zgodne z aktualnym stanem wiedzy, a edukacja, w szczególności wczesna, wymieniana jest jako jeden z głównych czynników neuroprotekcyjnych (Livingston i wsp., 2020). Interesujące wnioski płyną również z badań Stephan i wsp. (2018), gdzie wykazano, iż czynnik edukacji pełni rolę neuroprotekcijną tylko u najstarszych osób bez zaburzeń poznawczych lub z MCI, natomiast nie jest czynnikiem ochronnym u chorych, u których proces deterioracji poznawczej rozpoczął się wcześniej (przed 80. r.ż.). W tej grupie w ósmej dekadzie życia

zaburzenia poznawcze pogłębiają się gwałtownie, niezależnie od wykształcenia (Stephan i wsp. 2018). Badania te wymagają jednak dalszej weryfikacji.

### **MMSE – zastosowanie korekty Mungasa**

Wyniki badań polskich w zakresie wpływu zmiennych wieku oraz wykształcenia na wyniki surowe MMSE publikuje wydawca polskiej wersji testu, Pracownia Testów Psychologicznych, nie uwzględniając jednak tych zmiennych w polskich normach (Stańczak, 2013). W praktyce klinicznej w obliczaniu wyniku MMSE konkretnego badanego zespół ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego rekomenduje stosowanie korekty dotyczącej wieku i wykształcenia, tzw. korekty Mungasa (Mungas i wsp., 1996; Barczak i wsp., 2012). W niniejszym badaniu blisko 70% respondentów uzyskało skorygowany wynik testu MMSE w przedziale normy. U blisko 18% wykazano łagodne zaburzenia funkcji poznawczych, a wysokie prawdopodobieństwo obecności otępienia u 15%. Taki układ wyników wskazuje, że w odniesieniu do wyników surowych blisko 3% mniej badanych może mieć MCI i blisko 8% mniej może mieć zaburzenia na poziomie otępienia. W odniesieniu do rekomendowanej korekty (Barczak i wsp., 2012; Kotapka-Minc, 2007) zwrócono jednak uwagę na kilka wątpliwości.

Wzór stosowany do korekty wyników surowych MMSE (MMSE skoryg. = wynik MMSE –  $[0,471 \times (\text{lata nauki} - 12) + (0,31 \times (70 - \text{wiek}))]$ ) został zaproponowany przez Mungasa i wsp. w 1996 roku. Korekta powstała w odpowiedzi na potrzebę ograniczenia fałszywie pozytywnych diagnoz zaburzeń poznawczych u mniejszości etnicznych oraz grup o niskim wykształceniu w Stanach Zjednoczonych. W celu jej stworzenia przebadano grupę 590 osób, w tym 46,6% stanowiły osoby pochodzenia hiszpańskiego a 53,4% osoby innego pochodzenia. Walidacji korekty dokonano na grupie blisko trzech tysięcy pacjentów kliniki California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers, w tym osób o wysokim i niskim wykształceniu, a także o różnym pochodzeniu etnicznym. Rezultaty wskazywały na lepszą czułość i swoistość wyników z zastosowaniem korekty, niż wyników surowych. Jednocześnie zwrócono uwagę na zasadność stosowania korekty u osób z niskim wykształceniem oraz u członków mniejszości etnicznych. Bez odpowiedzi pozostaje jednak pytanie, czy i w jaki sposób

stosować korektę w stosunku do osób z wysokim wykształceniem w homogenicznej populacji polskiej, z dodatkową zmienną historyczną w postaci II wojny światowej, która w pokoleniu osób będących aktualnie w ósmej dekadzie życia w istotny sposób wpłynęła na przebieg i długość instytucjonalnej edukacji. Z kolei, jak wykazano w niniejszym badaniu, osoby młodsze o wieloletnim doświadczeniu edukacyjnym przy bezbłędnym wykonaniu testu i wprowadzeniu poprawki uzyskują wynik skorygowany na poziomie MCI. Przykładowo, osoba 64-letnia z 17-letnią historią edukacji przy bezbłędnym wykonaniu testu po wprowadzeniu korekty uzyskuje wynik 26 pkt. W związku z powyższym przyjęto, iż w przypadku uzyskania 30 pkt poprawki nie należy stosować. Jednakże osoba w wieku 64 lat z edukacją trwającą przez okres 20 lat z wynikiem 28 pkt migruje z przedziału normy do przedziału otępienia z wynikiem 23 pkt. Jednocześnie, jak wykazano, osoby po 80. roku życia z edukacją na poziomie 8–12 lat i wynikami 18–23 pkt, wskazującymi na zdecydowanie nieoptymalne funkcjonowanie poznawcze, po zastosowaniu korekty uzyskują wyniki na poziomie normy. Podsumowując, zastosowanie korekty w niniejszym badaniu, z wyłączeniem osób, które uzyskały maksymalny wynik MMSE, spowodowało wystąpienie następujących fałszywych zależności: wzrost wyników testu wraz z wiekiem badanych oraz spadek wyników testu wraz ze wzrostem lat edukacji. W jednym z późniejszych badań Mungas i wsp. (2001), w celu wyeliminowania ryzyka efektu sufitowego i podłogi, stosowali w pierwszym etapie badania podłużnego korektę polegającą na wykluczeniu wyników poniżej 10 a w dalszym etapie – na wykluczeniu wyników poniżej 5 i powyżej 25 punktów. Zatem, korekta Mungasa może być wykorzystywana w warunkach klinicznych z najwyższą ostrożnością i przy uwzględnieniu innych aspektów funkcjonowania pacjenta, jednak nieprawidłowe jej zastosowanie może skutkować ryzykiem nieprawidłowych decyzji diagnostycznych i terapeutycznych.

Osobną kwestią jest zasadność stosowania poprawki do badań naukowych. Przegląd literatury wskazuje, iż jest to praktyka rzadka, ograniczona do badań z udziałem mniejszości etnicznych, dwujęzycznych i populacji z niskim wykształceniem (Milman i wsp., 2018). W badaniach Bruno i wsp. (2019) postuluje się ustanowienie różnych punktów odcięcia dla różnych grup wiekowych, z kolei w badaniu Chua i wsp. (2019)

obliczano nowe punkty odcięcia dla badanej populacji z uwzględnieniem zarówno wieku, jak i edukacji. W niniejszej analizie, podobnie jak w licznych badaniach, wykazano, że także na wykonanie testów ACE-III i M-ACE mają wpływ zmienne wieku osoby badanej i liczby lat edukacji, przy czym wraz z wiekiem maleją wyniki testów, natomiast ze wzrostem liczby lat edukacji rosną (Jubb i wsp., 2015; Pigliautile i wsp., 2019). Najczęściej jednak analizie poddawane są wyniki surowe. W odniesieniu do badań porównawczych testów wynika to z konieczności zachowania ładu statystycznego, w sytuacji, gdy inne testy wzorów korekty nie posiadają. Przykładowo, korekty nie zastosowano w najnowszym japońskim badaniu Sendy i wsp. (2020), gdzie analizie porównawczej poddano ACE-III, M-ACE, MMSE, MoCA oraz skalę Hasegawy, wykorzystywaną głównie w Azji krótką skalę przesiewową (Imai i wsp., 1994). Populacja japońska jest, podobnie jak populacja polska, jednolita etnicznie i językowo, badanie to może stanowić zatem punkt odniesienia co do zastosowanej procedury. Zachowanie jednolitej formy interpretacji wyników MMSE daje możliwość dalszych porównań i analiz rezultatów badań prowadzonych w różnych ośrodkach i na odmiennych populacjach. Brak w tym zakresie jednoznacznych rekomendacji. W odniesieniu do ACE-III i M-ACE, stosunkowo nowych narzędzi skonstruowanych w odniesieniu do aktualnej wiedzy na temat wczesnej symptomatologii otępień o różnych patomechanizmach, nie opublikowano dotychczas polskiej normalizacji uwzględniającej niezbędne korekty. Zatem właściwa interpretacja wyników leży po stronie klinicysty.

W niniejszym badaniu, w świetle przedstawionych powyżej kontrowersji, zrezygnowano ze stosowania korekty przy dalszych obliczeniach.

### **Wyniki badań przy użyciu trzech testów przesiewowych – pomiar jednorazowy**

Dla każdego z testów ACE-III i M-ACE obliczono rozkład wyników uwzględniający: przedział normy, przedział poniżej normy odpowiadający MCI oraz przedział wyników niskich sugerujących otępienie.

Z uwagi na zainteresowanie diagnostów nowymi metodami badań przesiewowych, zdecydowano się także na dodatkowe przeanalizowanie otrzymanych wyników M-ACE jako metody szybkiej i precyzyjnej, a co za tym idzie, wysoce

pożądaną na etapie wstępnej diagnostyki przesiewowej. Uwzględniono wnioski z najnowszych doniesień – opublikowanych w 2019 roku wyników trzyletniego systematycznego badania przy użyciu M-ACE prowadzonego w Cognitive Function Clinic, Walton Centre for Neurology and Neurosurgery w Liverpoolu. Przebadano tam 755 pacjentów, z czego 114 miało rozpoznanie otępienia a 222 łagodne zaburzenia poznawcze. W badaniu wykazano wysoką czułość i swoistość testu przy punktach odcięcia na poziomie o jeden punkt niższym od proponowanego przez autorów testu, czyli odpowiednio  $\leq 24/30$  i  $\leq 20/30$  (Larner, 2019b).

Z uwzględnieniem punktów zaproponowanych przez Larnera (2019b), w niniejszym badaniu własnym uzyskano następujące wyniki: 42,2% osób badanych, czyli o 6% więcej niż w walidacji, uzyskało wyniki w normie, 19,9% badanych uzyskało wyniki świadczące o podwyższonym ryzyku otępienia (mniej o blisko 4%) i 37,8% badanych uzyskało wyniki w przedziale wysokiego prawdopodobieństwa otępienia (o blisko 2% mniej). Z badań Larnera wynika, że niższe punkty odcięcia eliminują liczbę rozpoznań fałszywie dodatnich, niebezpiecznych dla pacjentów z punktu widzenia stanu psychicznego wskutek nieuzasadnionej konfrontacji z chorobą, a także fałszywie negatywnych, skutkujących opóźnieniem podjęcia leczenia oraz organizacji systemu wsparcia (Larner, 2019b). Podobną prawidłowość wykazano w niniejszym badaniu.

Kontynuując niniejszą analizę, dokonano również zestawienia wyników surowych wszystkich trzech narzędzi diagnostycznych, co pozwoliło na stwierdzenie istnienia wysokich i bardzo wysokich korelacji o następującym charakterze: MMSE i ACE-III – bardzo wysoka korelacja ( $r = 0,817$ ;  $p < 0,001$ ) MMSE i M-ACE – wysoka korelacja ( $r = 0,753$ ;  $p < 0,001$ ), ACE-III i M-ACE – bardzo wysoka korelacja ( $r = 0,942$ ,  $p < 0,001$ ). Wynika z tego, że wyniki uzyskane w użytych metodach są spójne.

Wykazano bardzo wysokie pole powierzchni pod krzywą ROC dla zmiennej diagnostycznej ACE-III (AUC = 0,920) i zaproponowano nowy punkt odcięcia dla badanej populacji na poziomie 81 pkt, jako różnicujący chorych od zdrowych z największą trafnością (przy najwyższej czułości i swoistości oraz najniższej stopie błędu). Jest on niższy od proponowanego przez autorów testu o 1 pkt w stosunku do niższego punktu odcięcia i o 7 pkt w stosunku do wyższego. W odniesieniu do najnowszych

doniesień, w badaniu chińskim zaproponowano punkt odcięcia 85, przy  $AUC = 0,978$  (Wang i wsp., 2019); w badaniu portugalskim 82 dla różnicowania osób zdrowych i MCI oraz 66 dla różnicowania osób z MCI i otępieniem (Peixoto i wsp., 2018). Występujące różnice wyjaśniane są odmiennosciami w zakresie charakterystyk grup badanych oraz specyfiki placówek, w których prowadzono badania. W niniejszej analizie niski punkt odcięcia może być również związany z właściwościami MMSE, stanowiącego punkt odniesienia.

W stosunku do M-ACE, pole powierzchni pod krzywą ROC również było bardzo wysokie ( $AUC = 0,891$ ), a proponowany nowy punkt odcięcia wynosi 20 pkt i jest niższy o 1 punkt w odniesieniu do proponowanego przez autorów testu niższego punktu odcięcia oraz o 5 punktów w stosunku do wyższego. Z kolei w stosunku do propozycji Larnera jest niższy o 4 pkt w odniesieniu do wyższego punktu odcięcia i tożsamy z niższym punktem odcięcia (Larner, 2019b). Jak wynika z metaanalizy Beishon i wsp. (2019), właściwszym jest przyjmowanie niższych punktów odcięcia, wynoszących 82 dla ACE-III i 21 dla M-ACE. Wyniki uzyskane w niniejszym badaniu własnym są bardzo zbliżone do wniosków wspomnianej metaanalizy. Zaistniałe różnice wynoszą zaledwie 1 pkt i mogą wynikać z odmienności w zakresie charakterystyki grupy osób badanych, jednakże, jak podkreślają Beishon i wsp. (2019), niższe punkty odcięcia charakteryzują się wyższą swoistością i akceptowalną czułością, dzięki czemu gwarantują lepszą użyteczność kliniczną. Z kolei w badaniu hiszpańskim testami M-ACE i MMSE, z udziałem osób z niskim wykształceniem i otępieniem mieszanym oraz grupy kontrolnej, wykazano optymalną czułość (0,867) i specyficzność (0,870) M-ACE w przedziale wyników pomiędzy 16 a 17 pkt; test okazał się mieć wyższą czułość niż MMSE przy jednoczesnym mniejszym ryzyku wystąpienia efektu podłogi (Matias-Guiu i wsp., 2016). Podobnie jak wyżej, rozbieżności w wynikach wynikają ze znacznych odmienności w zakresie charakterystyki osób badanych – w niniejszej analizie badano osoby o szerokim spektrum deficytów oraz z różnorodnym wykształceniem.

W niniejszej pracy, w dalszej części analizy, dokonano obliczeń z uwzględnieniem dodatkowej kategorii – MCI i wykazano, że blisko 62% badanych uzyskało zarówno w skali ACE-III, M-ACE, jak i MMSE, wynik mieszczący się w tej samej kategorii (otępienie, MCI lub norma). W ACE-III u zaledwie 3,1% nastąpiło

zwiększenie poziomu kategorii z otępienia do MCI lub z MCI do normy w porównaniu do kategorii MMSE. Aż u 34,1% badanych nastąpiło obniżenie poziomu kategorii w skali ACE-III w porównaniu do kategorii MMSE, z czego 14,2% z MCI do otępienia, 8% z normy do otępienia i 11,9% z normy do MCI. Podobne wyniki uzyskano w M-ACE, gdzie u 34,7% nastąpiło obniżenie poziomu kategorii, z czego aż 16,6% z poziomu normy do kategorii MCI. Oznacza to, że wszystkie badane testy charakteryzują się wysoką zdolnością do różnicowania chorych i zdrowych, przy czym zarówno ACE-III (w większym stopniu), jak i M-ACE charakteryzują się wyższą zdolnością do różnicowania osób z MCI od zdrowych i osób z otępieniem od osób z MCI. Podobne wyniki uzyskano również w analogicznych badaniach zagranicznych (Larner, 2019a, Charernboon, 2019). Dla porównania, w najnowszym badaniu Sendy i wsp. (2020), mającym na celu weryfikację czułości testów przesiewowych, zastosowano odmienną procedurę. Uczestnicy wykonywali pięć testów, a także uczestniczyli w szeregu innych badań diagnostycznych, w tym neuroobrazowych. Konsylium specjalistów na podstawie wszystkich wyników ustalało rozpoznanie, a następnie weryfikowano czułość zastosowanych skal przesiewowych w odniesieniu do tego rozpoznania. W świetle uzyskanych wyników czułość testów ACE-III oraz M-ACE znacznie przewyższała wartości pozostałych testów, w tym MMSE (Senda i wsp., 2020). Zaletą takiej procedury jest odniesienie wyników testów do uzyskanych wyników obiektywnych, co jest możliwe do przeprowadzenia jedynie w wysoce specjalistycznych placówkach diagnostycznych dysponujących odpowiednim zapleczem technologicznym i finansowym. Wadą zastosowanej procedury było badanie wszystkimi testami przesiewowymi tego samego dnia, co mogło modyfikować wyniki ze względu na powtarzalność podobnych zadań w kolejnych procedurach. W badaniu Sendy i wsp. (2020) uzyskano wyniki wskazujące na zdecydowaną przewagę ACE-III w różnicowaniu MCI w porównaniu do MoCA, MMSE oraz testu Hasegawa, ale nie otrzymano takich wyników dla M-ACE. W badaniu Larnera (2017) potwierdzono większą czułość M-ACE niż MoCA w różnicowaniu MCI, co prawdopodobnie było związane z istotnymi różnicami w badanych populacjach, w szczególności w zakresie średniego wieku badanych (u Sendy i wsp. (2020) – 73 lata, u Larnera (2017) – 59). Z kolei analiza Mirandy i wsp. (2018) zwraca uwagę na



dominujący komponent pamięciowy w teście M-ACE (powtarzanie i odtwarzanie trzech słów oraz nazwiska i adresu), angażującego procesy pamięci epizodycznej, której deficyty są wysoce specyficznym objawem dla wczesnego etapu AD. Podobnie inne elementy M-ACE, w tym zadanie dotyczące fluencji semantycznej bazujące w funkcjach wykonawczych i językowych, a także test zegara, którego wykonanie wymaga zaangażowania pamięci, funkcji wzrokowo-przestrzennych, wykonawczych oraz rozumienia werbalnego, różnicują pacjentów z wczesnymi deficytami charakterystycznymi dla zaburzeń otępiennych w AD i innych schorzeniach (Miranda i wsp., 2018).

Dalsze szczegółowe analizy w niniejszej pracy miały na celu identyfikację podskal ACE-III, w których wyniki w największym stopniu odbiegały od normy, w odniesieniu do wyników MMSE mieszczących się w przedziale normy. I tak, wykazano, że największe obniżenie punktacji między średnimi wartościami u osób poniżej normy i w normie w skali ACE-III wystąpiło w obszarze fluencji (spadek o 26,4%), następnie pamięci (spadek o 20,4%), funkcji wzrokowo-przestrzennych (spadek o 11,3%), funkcji językowych (spadek o 9,2%) i w najmniejszym, aczkolwiek istotnym statystycznie stopniu, uwagi – spadek o 3,9%. Wskazuje to na szczególne znaczenie zadania polegającego na przeszukiwaniu magazynu wiedzy zapośredniczonej leksykalnie w sytuacji presji czasu (jak można by określić test fluencji słownej) w predykcji najwcześniejszych symptomów deficytów poznawczych. Drugą w kolejności jest domena mnesticzna, której weryfikacja przy użyciu MMSE jest minimalna. Deficyty w zakresie obu powyższych obszarów funkcjonowania poznawczego są kluczowe dla rozwoju otępień, w tym najczęstszego, amnestycznego AD, w którym obserwuje się obniżenie fluencji słownej, w szczególności semantycznej (Chasles i wsp., 2019; McDonnell i wsp., 2020), oraz pamięci epizodycznej (Sudo i wsp., 2019; Moscoso i wsp., 2019); a także otępienia czołowo-skroniowego, w szczególności wariantów PPA (Eikelboom i wsp., 2018; van den Berg i wsp., 2017; Hsieh i wsp., 2013, 2015). W literaturze brak doniesień o podobnych badaniach uwzględniających analizę wyników w zakresie poszczególnych domen przy wykorzystaniu ACE-III, na co zwracana jest uwaga w metaanalizie Beishon i wsp. (2019). Analizę profili neuropsychologicznych

charakterystycznych dla wybranych typów otępienia przedstawiono w polskiej pracy (Sitek i wsp., 2017).

Wyniki uzyskane w tej części niniejszej pracy wskazują na konieczność weryfikacji powszechnej wiedzy na temat właściwości poszczególnych testów służących diagnostyce przesiewowej i przemawiają na korzyść M-ACE, w porównaniu do MMSE, w zakresie szybkiej, przesiewowej oceny funkcjonowania poznawczego. Stosowanie korekty MMSE może być użyteczne klinicznie, ograniczając ryzyko diagnoz fałszywie dodatnich, ale wymaga dodatkowej wiedzy o pacjencie oraz doświadczenia klinicznego. Można również zadać pytanie o zasadność zestawiania wyników skorygowanych MMSE z wynikami surowymi uzyskanymi w pozostałych testach przesiewowych z uwagi na różny charakter obu grup wyników i powstające w ten sposób ogromne rozbieżności w interpretacji obrazu zaburzeń pacjenta. Test MMSE jako metoda przesiewowa, niezależnie od rodzaju placówki diagnostycznej, wymaga zastosowania testów uzupełniających, jak wykazują powyższe analizy, w szczególności w zakresie fluencji słownej oraz pamięci. Polskie Towarzystwo Alzheimerowskie rekomenduje użycie testu zegara lub innych testów przesiewowych dla uzupełnienia diagnostyki wstępnej (Barczak i wsp., 2012). W odniesieniu do placówek specjalistycznych właściwą rekomendacją co do diagnostyki przesiewowej zdaje się być test celowany ACE-III, jako jedyny dający obraz specyfiki deficytów poznawczych badanego (Beishon i wsp., 2019), natomiast w placówkach podstawowej opieki medycznej jako alternatywę dla MMSE można zarekomendować bardziej czułe i specyficzne M-ACE.

## **Wyniki badań uzyskane przy użyciu trzech testów przesiewowych – badanie podłużne**

Do drugiej części analizy brano pod uwagę tylko osoby, które miały wykonany co najmniej dwukrotny pomiar MMSE. Do porównania zmian punktacji MMSE brano pod uwagę dwa punkty czasowe. U osób, które miały trzy pomiary lub więcej, jako drugi punkt pomiarowy brano wynik ostatniego pomiaru. Średni czas między pomiarem pierwszym a drugim u badanych osób wynosił 13 miesięcy, a całe badanie przeprowadzono na przestrzeni trzech lat. Analiza obejmowała w sumie 138 osób, z czego 81,2% stanowiły kobiety a 18,8% mężczyźni. Średni wiek wynosił 73 lata, kobiety były istotnie statystycznie młodsze od mężczyzn. Spośród osób, które przeszły pierwszorazową diagnostykę, aż 248 nie zgłosiło się na powtórne badanie. Spośród prawdopodobnych przyczyn takiej sytuacji wymienić można podjęcie leczenia innych schorzeń wykrytych przy okazji diagnostyki w poradni geriatrycznej, jak i innych zdiagnozowanych w tym samym czasie w innych placówkach, a co za tym idzie, przejście pod opiekę innych poradni specjalistycznych. Lęk przed ośpieniem występujący w obliczu procesów starzenia się i niekiedy świadomości szeregu obciążeń zdrowotnych jest również czynnikiem powstrzymującym pacjentów przed zgłaszaniem się na kolejne badania (Carmel i wsp., 2019; Mackenzie i wsp., 2019). U niektórych osób lęk ten wzmaga motywację do podejmowania czynności aktywizujących, terapeutycznych i częstych kontroli. U innych jednak wzbudza mechanizmy obronne, w szczególności racjonalizację, uzasadnianie możliwych deficytów czynnikami o innym mechanizmie, niż neurodegeneracja (chorobowymi, związanymi ze stresem, przypadkiem, zewnętrzną odpowiedzialnością za błąd), prowadząc do porzucenia dalszej kontroli funkcjonowania poznawczego. U osób, które w pierwszym badaniu uzyskały wyniki w normie, mogło dojść do obniżenia motywacji do systematycznych kontroli sprawności poznawczych. Wielu pacjentów po pierwszym badaniu z wynikiem sugerującym brak zaburzeń poznawczych wraca po kilku latach, tłumacząc, że pierwsze badanie wykonano na zlecenie lekarza, a teraz przychodzą, ponieważ coś ich zaczyna niepokoić lub rodzina zwraca uwagę na wyraźne pogorszenie ich sprawności. Z kolei pacjenci, u których wystąpiło podejrzenie MCI lub poważniejsze zaburzenia poznawcze, kierowani są,

zgodnie z procedurami, do lekarzy specjalistów, gdzie kontynuowane jest postępowanie diagnostyczne, a następnie leczenie, niestety nie zawsze obejmujące kontrolne badania neuropsychologiczne lub prowadzone dalej w innych placówkach, co wynika z konstrukcji systemu opieki zdrowotnej w Polsce. Wielu pacjentów tutejszej Poradni Geriatrycznej dojeżdża z odległości nawet kilkudziesięciu kilometrów. Jest to związane z bardzo ograniczoną w Polsce liczbą poradni o takim profilu i utrudnionym dostępem do specjalistów. Jednakże dla wielu pacjentów systematyczne dojazdy są ogromnym obciążeniem lub nie są w ogóle możliwe ze względów związanych z niepełnosprawnością, ograniczoną mobilnością, czy też ze względów ekonomicznych. W takich sytuacjach podejmowane są działania umożliwiające pacjentowi uzyskanie najlepszej możliwej opieki psychologicznej oraz form aktywizacji poznawczej bliżej miejsca zamieszkania. Kolejną przyczyną braku kontynuacji leczenia lub odraczania badań kontrolnych są ograniczenia związane z wysokością kontraktu poradni i jest to problem dotyczący większości placówek. Ostatnim powodem przerywania leczenia są poważne schorzenia uniemożliwiające opuszczanie domu oraz zgony.

W tej części badania analizie poddano zmianę w czasie odnoszącą się do poszczególnych testów. Tylko w przypadku testu ACE-III i M-ACE zaobserwowano zmianę w czasie istotną statystycznie (odpowiednio  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ). Co ciekawe, w przypadku skal ACE-III i M-ACE nastąpił wzrost punktacji w czasie. Dla skali ACE-III istotna różnica wystąpiła tylko w obszarze wzrokowo-przestrzennym. Z kolei w przypadku MMSE czas nie miał wpływu na poziom punktacji MMSE u badanych osób. U blisko  $\frac{1}{3}$  badanych nastąpił spadek punktacji MMSE w czasie, u  $\frac{1}{3}$  osób nie zmienił się wynik punktacji MMSE między pomiarem pierwszym i drugim. Wzrost punktacji MMSE w czasie odnotowano u nieco powyżej  $\frac{1}{3}$  biorących udział w badaniu. Dla porównania, w badaniu podłużnym Mungas i wsp. (2001), gdzie drugiego pomiaru MMSE dokonano po dwóch latach od pierwszego, dynamika pogorszenia funkcjonowania poznawczego w grupie z AD obniżała się z wiekiem. U osób z otępieniem naczyniopochodnym deterioracja poznawcza postępowała szybciej w grupie osób powyżej 80. roku życia (Mungas i wsp., 2001).

Jak wykazały dalsze analizy w niniejszym badaniu, u 37% respondentów nastąpił spadek punktacji ACE-III w czasie. Taki sam wynik przy obu pomiarach odnotowano jedynie u 8% badanych. Natomiast u ponad połowy osób biorących udział w badaniu nastąpił wzrost punktacji ACE-III w czasie, co może być związane z odwracalnością szeregu dyskretnych deficytów i wynikać z podjęcia leczenia i stymulacji poznawczej aktywizującej rezerwę poznawczą. Z kolei w M-ACE u co trzeciego respondenta nastąpił spadek punktacji M-ACE w czasie, u 12,3% osób wyniki obu pomiarów były takie same, a 52,2% badanych uzyskało wzrost punktacji M-ACE w czasie. Analizując możliwe przyczyny takiego stanu rzeczy, należy zwrócić uwagę, że czas między badaniami wynosił od kilku do kilkunastu miesięcy, był zatem zbyt krótki, aby mógł wystąpić uchwytne progres deficytów. U osób zdrowych lub z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych mogła pojawić się motywacja do poprawy funkcjonowania, choćby w zakresie przypomnienia sobie zegara, czy przygotowania się do badania kontrolnego pod kątem odpowiedzi w części dotyczącej uwagi i orientacji. Należy również uwzględnić, że wielu chorych trafia do Poradni Geriatrycznej jako jednej z wielu, w których poszukują pomocy medycznej, i ryzyko wielokrotnego wykonywania testów przesiewowych, a zatem wyuczenia, jest wysokie. Dotyczy to w szczególności najczęściej stosowanych narzędzi (MMSE), ale również, w pewnym zakresie, narzędzi stosowanych rzadziej, jak ACE-III i M-ACE, w których występuje kilka analogicznych do MMSE zadań, jednakże dalsza procedura różni się zdecydowanie i w mniejszym stopniu podlega ryzyku wyuczenia. Dodatkowy czynnik mogący mieć wpływ na uzyskaną konfigurację wyników jest związany z psychologicznymi aspektami zaangażowania się w aktywności prozdrowotne wskutek wizyty w ośrodku dla seniorów. Pacjent przy okazji wizyty w poradni dowiadyuje się o możliwych formach terapii i ćwiczeń i wielu decyduje się aktywnie z nich korzystać. W szczególności osoby z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi, jak i otępieniem w stopniu lekkim, oraz ich opiekunowie objęci holistyczną opieką, podejmują działania zapobiegające izolacji społecznej, depresji, braku aktywności fizycznej, rozwojowi schorzeń somatycznych, w tym cukrzycy – które to czynniki uznane zostały w raporcie opublikowanym w czasopiśmie *Lancet* za najważniejsze potencjalnie modyfikowalne czynniki ryzyka

otępienia (Livingston i wsp., 2020). Można wyciągnąć z tego wniosek, że szczególnej uwagi wymagają ci, którzy w drugim i kolejnych badaniach uzyskali słabsze wyniki – co może być związane z progresem deficytów, oznaczając, że rezerwa poznawcza nie jest już wystarczająca, by respondent dobrze wykonał zadania testowe. Brak doniesień o wynikach uzyskanych w podobnych podłużnych badaniach świadczy o potrzebie dalszych badań.

Analiza migracji wyników w obrębie trzech kategorii diagnostycznych przedstawia się następująco: w skali MMSE u 10,8% nastąpił spadek do niższej kategorii, przy czym poza jedną osobą badaną, która z normy przeszła do kategorii otępienie, u pozostałych nastąpił spadek o jedną kategorię. Podobnie, w skali ACE-III u 5,8% nastąpił spadek do niższej kategorii w skali ACE-III. Natomiast w M-ACE u 8,7% nastąpiło przejście do niższej kategorii, w większości z normy do MCI. Analizując zależności między zmiennymi w czasie, nie wykazano istotnych statystycznie związków między płcią, wiekiem pacjentów, latami edukacji, czy też czasem między pomiarami a różnicą punktacji MMSE, ACE-III i M-ACE. W dostępnej literaturze, w tym w metaanalizie Arevalo-Rodrigueza i wsp. (2015), nie znaleziono wystarczających dowodów na wsparcie tezy o użyteczności MMSE jako metody wystarczającej do weryfikacji tezy o progresie zaburzeń poznawczych do otępienia w badaniach podłużnych. W odniesieniu do ACE-III i M-ACE brakuje doniesień o wynikach badań podłużnych, których prowadzenie się postuluje, jako obiecujących narzędzi przesiewowych (Toots i wsp. 2019).

Wykonane w ramach niniejszej pracy badania mają kilka ograniczeń. Jednym z nich jest weryfikacja zależności pomiędzy jedynie trzema z licznych dostępnych metod diagnostyki przesiewowej. Z kolei zaletą jest zastosowanie wszystkich trzech metod u każdego z badanych w logicznej procedurze, bez narażania chorych na zbyt obciążające lub długotrwałe procedury testowe. Test M-ACE był przeprowadzany jako część testu ACE-III, obliczany na podstawie wyniku dłuższego testu. Jest to procedura zgodna z instrukcją, jednakże nie pozwala na pełne wnioskowanie co do wyników M-ACE stosowanego jako metoda izolowana. Mimo że w wielu światowych doniesieniach przeprowadza się badania z zastosowaniem zbliżonych procedur testowych jednej po drugiej, nie można wykluczyć, że wpływ uczenia na wykonanie testu przy wielokrotnym

stosowaniu tej samej procedury może wpływać na zafałszowanie wyników (Senda i wsp., 2020).

Badanie przeprowadzono w poradni geriatrycznej, w której prowadzone są również zajęcia dla seniorów. Osoby badane były rekrutowane zarówno spośród osób deklarujących niepokój związany z deficytami poznawczymi, jak i u osób zdrowych i aktywnych, biorących udział w programach aktywizacji seniorów, co z jednej strony poszerza możliwość generalizacji wyników, ale z drugiej uniemożliwia jednoznaczne określenie miejsca badania jako placówki pierwszego kontaktu lub placówki specjalistycznej, ponieważ nosi znamiona obu. Z uwagi na ograniczone możliwości pogłębionej diagnostyki, w tym neuroobrazowej, nie było możliwe weryfikowanie czułości wszystkich testów w odniesieniu do osób z rozpoznaniem zaburzeń otępiennych o różnym patomechanizmie, odniesiono natomiast wyniki uzyskane w poszczególnych testach do wyniku z obowiązującym standardzie w badaniach przesiewowych – MMSE. Taka procedura nie pozwala jednoznacznie określić, który z testów charakteryzuje się najwyższą czułością, a jedynie określić, jaka jest czułość nowych testów w odniesieniu do najpopularniejszego MMSE.

We wspomnianym ostatnim raporcie zespołu ekspertów czasopisma *Lancet*, prezentującym metaanalizę najnowszych badań dotyczących prewencji otępień oraz interwencji i opieki w odniesieniu do osób z otępieniem, podkreśla się, że w zakresie wczesnej detekcji zaburzeń poznawczych stosowane procedury polegające na identyfikacji biomarkerów (np. białka tau) zarówno w badaniu PET, jak i badaniach z krwi, są nie tylko drogie, ale i niewystarczająco czułe i specyficzne. Na takie wnioski wpływają wyniki analiz wskazujące na wysoki odsetek osób nie rozwijających zaburzeń kognitywnych mimo podwyższonego ryzyka wynikającego z oznaczeń biomarkerów. Wśród najistotniejszych strategii prewencji i interwencji wymienia się zatem szczególną uważność na czynniki ryzyka w sytuacji podejrzenia o pogorszenie funkcjonowania poznawczego u danego pacjenta (Livingston i wsp., 2020). Aby było możliwe wczesne wykrywanie deficytów w obrębie sprawności kognitywnych, konieczne jest rozwijanie wysoce trafnych narzędzi przesiewowej diagnostyki funkcji poznawczych, które charakteryzują się wysoką czułością, swoistością, są szybkie, akceptowane przez

pacjentów i bezpłatne. Zaprezentowana analiza pozwala na rekomendację nowych testów, które, jak wykazano, spełniają powyższe kryteria: M-ACE do szybkiej, przesiewowej diagnostyki w placówkach pierwszego kontaktu oraz ACE-III jako testu celowanego, wspomagającego wstępne różnicowanie, z przeznaczeniem do użytku w placówkach specjalistycznych. Trafna diagnoza umożliwi objęcie pacjentów holistyczną opieką, której elementami są: podtrzymanie rezerwy poznawczej, podejmowanie aktywności prozdrowotnych oraz wdrożenie adekwatnego leczenia. Monitorowanie stanu poznawczego w czasie, przy użyciu porównywalnych skal przesiewowych, pozwoli natomiast na podejmowanie elastycznych interwencji wpływających na podtrzymanie dobrostanu osób z grupy ryzyka zaburzeń otępiennych.



## 6 Wnioski

1. Wyniki uzyskane we wszystkich trzech badanych testach przesiewowych są zależne od wieku i edukacji. W interpretacji klinicznej testu należy uwzględnić te czynniki.
2. Korekta dotycząca wieku i lat edukacji rekomendowana do testu MMSE, tzw. poprawka Mungasa, w istotny sposób modyfikuje wyniki pacjentów, w wielu przypadkach zawyżając je lub obniżając. Wyniki uzyskane w niniejszym badaniu nakazują daleko posuniętą ostrożność w stosowaniu tej poprawki w badaniach indywidualnych oraz w badaniach naukowych.
3. Wszystkie badane testy przesiewowe charakteryzują się wysoką czułością i swoistością. W odniesieniu do ACE-III proponowany jest punkt odcięcia na poziomie 81 pkt, natomiast w odniesieniu do M-ACE – 20 pkt.
4. W testach ACE-III i M-ACE nastąpiła istotna migracja pacjentów do niższych kategorii (do kategorii poniżej normy lub otępienia) w stosunku do kategorii uzyskanej w MMSE.
5. Największe różnice w zakresie wyników uzyskanych w poszczególnych podskalach ACE-III w odniesieniu do wyników w normie w MMSE stwierdzono w zakresie fluencji słownej oraz pamięci.
6. W badaniu podłużnym, w drugim pomiarze, czułość i swoistość testów ACE-III i M-ACE w odniesieniu do MMSE była bardzo wysoka, podobnie jak w pierwszym pomiarze. Stosowanie proponowanych testów w badaniach podłużnych jest zasadne.
7. Wykazano, że zarówno w przypadku pierwszego, jak i drugiego pomiaru wystąpiła istotna statystycznie zmiana w przejściu pacjentów z kategorii normy do kategorii poniżej normy w skalach M-ACE i ACE-III w odniesieniu do MMSE. Jest to grupa wysokiego ryzyka konwersji do otępienia lub jego pogłębienia.

## 7 Streszczenie w języku polskim

W świetle danych Światowej Organizacji Zdrowia, 50 milionów ludzi żyje z otępieniem, a według prognoz, w 2030 roku liczba chorych przekroczy 82 miliony. Wiedza dotycząca mechanizmów starzenia się mózgu i ich funkcjonalnych manifestacji wymaga tworzenia narzędzi przesiewowych o wysokiej czułości oraz swoistości w zakresie wykrywania wczesnych symptomów chorób neurodegeneracyjnych o różnym podłożu.

Celem niniejszego badania było porównanie najczęściej stosowanych testów screeningowych do badania funkcji poznawczych u osób starszych, w adaptacji polskiej: Krótkiej Skali Oceny Stanu Psychicznego (MMSE), Skali Funkcjonowania Poznawczego Addenbrooke'a (ACE-III) oraz skróconej wersji Skali Funkcjonowania Poznawczego Addenbrooke'a (M-ACE). Badanie miało charakter podłużny.

Model badawczy obejmował kilka etapów: porównano właściwości testów przesiewowych na podstawie wyników z pierwszego pomiaru oraz przeanalizowano zmiany kategorii wyników w obszarach: norma – poniżej normy (zdrowie – choroba), a także z uwzględnieniem trzeciej kategorii – łagodnych zaburzeń poznawczych. Dokonano również analizy obniżonych domen ACE-III w odniesieniu do MMSE w normie jako możliwych wczesnych predyktorów otępienia. W ostatnim etapie przeprowadzono analizę danych z dwóch pomiarów w czasie. Średni czas między pomiarem I a II u badanych osób wynosił  $13,0 \pm 9,3$  miesięcy.

W pierwszej części badania przy użyciu testów MMSE, ACE-III oraz M-ACE wzięło udział 386 osób, w tym 302 kobiety i 84 mężczyzn. Średnia wieku osób badanych wynosiła  $76,9 \pm 8,3$  lat. W odniesieniu do wyników surowych MMSE zastosowano tzw. poprawkę Mungasa, korygującą wyniki ze względu na wiek i liczbę lat kształcenia. Jak wykazano, zastosowanie korekty w niniejszym badaniu spowodowało wystąpienie następujących fałszywych zależności: wzrost wyników testu wraz z wiekiem badanych ( $r = 0,0704$ ;  $p = 0,1671$ ) oraz spadek wyników testu wraz ze wzrostem lat edukacji ( $r = -0,1422$ ;  $p < 0,01$ ). Zatem, ze względu na ograniczenia korekty

w odniesieniu do populacji polskiej, do dalszych analiz wszystkich trzech metod testowych użyto wyników surowych.

Wykazano istnienie wysokich i bardzo wysokich korelacji pomiędzy MMSE i ACE-III ( $r = 0,817$ ;  $p < 0,001$ ), MMSE i M-ACE ( $r = 0,753$ ;  $p < 0,001$ ) oraz ACE-III i M-ACE ( $r = 0,942$ ;  $p < 0,001$ ). W odniesieniu do skali MMSE, w skali ACE-III więcej osób przeszło do niższej kategorii (77 osób) niż do wyższej kategorii (10 osób), w M-ACE więcej osób przeszło do niższej kategorii (90 osób) niż do wyższej kategorii (113 osób). Po wprowadzeniu pośredniej kategorii łagodnych zaburzeń poznawczych (MCI) wykazano, że wystąpiła istotna statystycznie zmiana w przejściu pacjentów między kategoriami skal MMSE i ACE-III – więcej osób przeszło do niższej kategorii (132 osoby) niż do wyższej kategorii (12 osób) w skali ACE-III w porównaniu do kategorii skali MMSE, i analogicznie w skali M-ACE w porównaniu do kategorii skali MMSE więcej osób przeszło do niższej kategorii (134 osoby) niż do wyższej kategorii (14 osób).

Dalsze analizy wykazały, że pole powierzchni pod krzywą ROC dla zmiennej diagnostycznej ACE-III jest bardzo wysokie ( $AUC = 0,920 \pm 0,014$ ). Dla skali ACE-III proponowany nowy punkt odcięcia wynosi 81 punktów. Pole powierzchni pod krzywą ROC dla zmiennej diagnostycznej M-ACE jest również bardzo wysokie ( $AUC = 0,891 \pm 0,017$ ). Dla skali M-ACE proponowany punkt odcięcia wynosi 20 punktów. Wszystkie zastosowane testy charakteryzują się wysoką czułością i swoistością. Największe obniżenie punktacji między średnimi wartościami u osób poniżej normy i w normie w skali ACE-III, w odniesieniu do MMSE w normie ( $p < 0,0001$ ) wystąpiło w obszarze fluencji (spadek o 26,4%), następnie pamięci (spadek o 20,4%), funkcji wzrokowo-przestrzennych (spadek o 11,3%), funkcji językowych (spadek o 9,2%) i, w najmniejszym stopniu, uwagi – spadek o 3,9%.

Do drugiej części badania zakwalifikowano 138 osób, w tym 112 kobiet i 26 mężczyzn, u których powtórnie wykonano wszystkie trzy testy. Średni wiek wynosił  $73,2 \pm 7,4$  lata. Wykazano, że zarówno w przypadku pierwszego pomiaru, jak i drugiego, wystąpiła istotna statystycznie zmiana w przejściu pacjentów między kategoriami skal MMSE i ACE-III (odpowiednio: w I pomiarze  $\chi^2 = 9,03$ ;  $p = 0,0027$ ; w II pomiarze  $\chi^2 = 4,00$ ;

$p = 0,0455$ ). W obu przypadkach więcej osób przeszło do niższej kategorii (w I pomiarze 25, w II pomiarze 18) niż do wyższej (po 7 osób w I i II pomiarze) w skali ACE-III w porównaniu do kategorii skali MMSE. Podobnie, wystąpiła istotna statystycznie zmiana w przejściu pacjentów między kategoriami skali M-ACE zarówno w pierwszym, jak i drugim pomiarze (odpowiednio w I pomiarze  $\chi^2 = 11,28$ ;  $p = 0,0008$ ; w II pomiarze  $\chi^2 = 4,36$ ;  $p = 0,0367$ ). Więcej osób przeszło do niższej kategorii (26 w I pomiarze i 23 w II pomiarze) niż do wyższej kategorii (6 w I pomiarze i 10 w II pomiarze) w porównaniu do kategorii skali MMSE.

Jak wykazano w badaniu podłużnym, pole powierzchni pod krzywą ROC dla obu zmiennych diagnostycznych ACE-III i M-ACE w odniesieniu do MMSE w pierwszym pomiarze było wysokie (odpowiednio  $AUC = 0,892 \pm 0,031$ ;  $AUC = 0,852 \pm 0,038$ ) i w drugim pomiarze również było wysokie (odpowiednio:  $AUC = 0,908 \pm 0,027$ ;  $AUC = 0,837 \pm 0,040$ ). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie między dwoma wskaźnikami struktury – czułości i swoistości – między pomiarem I a pomiarem II dla żadnego z testów: ACE-III i M-ACE (odpowiednio:  $p = 0,1516$ ,  $p = 0,4534$ ).

Podsumowując, poddane analizie testy charakteryzują się wysoką czułością i swoistością dla punktów odcięcia 81 dla ACE-III i 20 dla M-ACE. W testach ACE-III oraz M-ACE nastąpiła istotna statystycznie migracja pacjentów do niższych kategorii (do kategorii poniżej normy lub otępienia) w stosunku do kategorii uzyskanej w MMSE. Największe różnice w zakresie wyników uzyskanych w poszczególnych podskalach ACE-III w odniesieniu do wyników w normie w MMSE stwierdzono w zakresie fluencji słownej oraz pamięci. W badaniu podłużnym wykazano istotną statystycznie migrację pacjentów do niższej kategorii. Jest to grupa podwyższonego ryzyka konwersji do otępienia lub jego pogłębienia.

## 8 Streszczenie w języku angielskim

According to World Health Organisation (WHO), 50 million people live with dementia and the number is predicted to exceed 82 million in 2030. To advance research on the mechanisms of brain ageing and how these manifest functionally requires screening tools of high sensitivity and specificity as regards early symptom detection for neurodegenerative diseases of heterogeneous causes.

The following research aims to compare the most often applied screening tests which are used to examine cognitive functions in older patients: the Mini-mental State Examination (MMSE), the Addenbrooke's Cognitive Examination III (ACE-III) and its shorter version – the Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination (M-ACE). Research was conducted as a longitudinal study.

The research model comprised several stages: first, features of each screening test were compared based on the results obtained during examination I; second, shifts in result categorisations between norm and below norm (healthy/diseased) were analysed, additionally, a third category – mild cognitive impairment (MCI) – was included. Also, in reference to MMSE norms, those particular ACE-III domains which scored below domain-specific norm thresholds were analysed to establish potential early predictors of dementia. Finally, both examinations were compared and contrasted. On average, the gap between examination I and II amounted to  $13,0 \pm 9,3$  months.

386 participants, including 302 women and 84 men, took part in examination I by use of MMSE, ACE-III and M-ACE. Mean age was  $76,9 \pm 8,3$  years. Raw results for MMSE were adjusted by means of Mungas correction, which accounts for effects of age and education. The implemented correction caused apparent correlation results whereby an increase in test score correlated with higher age ( $r = 0.0704$ ;  $p = 0.1671$ ) whereas a decrease in score correlated with more years of education ( $r = -0.1422$ ;  $p < 0.01$ ). Due to the said limitations, as regards the Polish population only raw results were used to analyse the three screening tests in question.

All tests correlated to a high and very high degree, cf. MMSE and ACE-III ( $r = 0.817$ ;  $p < 0.001$ ), MMSE and M-ACE ( $r = 0.753$ ;  $p < 0.001$ ), ACE-III and M-ACE

( $r = 0.942$ ;  $p < 0.001$ ). As compared with MMSE, more people scored a lower category under ACE-III (77 participants) rather than a higher (10 participants); while in case of M-ACE more people scored lower (90 participants) than higher (113 participants). Introducing an intermediary category of MCI has caused a statistically significant alteration in patient categorisation shifts for MMSE and ACE-III tests, i.e. more people scored lower (132 participants) than higher (12 participants) under ACE-III as compared to the categorisations based on MMSE. Similarly, under M-ACE derived categorisations, when compared with MMSE, more people scored lower (134 participants) than higher categories (14 participants).

Further analysis confirmed that the area under the ROC curve for the ACE-III diagnostic variable has a high value ( $AUC = 0.920 \pm 0.014$ ). A cut-off point at 81 points is suggested for ACE-III. The area under the ROC curve for the M-ACE diagnostic variable has an equally high value ( $AUC = 0.891 \pm 0.017$ ). A cut-off point at 20 points is suggested for M-ACE. All three tests are characterised by high sensitivity and specificity. The most considerable decrease in mean score values for people who scored norm or below norm under ACE-III test, as compared to MMSE results for norm ( $p < 0.0001$ ), occurred for speech fluency (decreased by 26.4%), next was memory (decreased by 20.4%), visual-spatial functioning (decreased by 11.3%), language function (decreased by 9.2%). Attention mean values decreased least (by 3.9%).

138 people qualified for examination II, including 112 women and 26 men – all were tested the second time by means of all three tests. Mean age was  $73,2 \pm 7,4$  years. Statistically significant categorisation shifts were observed for both MMSE and ACE-III in case of examination I and examination II (examination I  $\chi^2 = 9.03$ ;  $p = 0.0027$ ; examination II  $\chi^2 = 4.00$ ;  $p = 0.0455$ ). In either case more people scored a lower (25 in examination I and 18 in examination II) rather than a higher category (7 participants for either examination I or II) under ACE-III as compared with MMSE. Similarly, a statistically significant categorisation shift was observed for both M-ACE in case of examination I and examination II (examination I  $\chi^2 = 11.28$ ;  $p = 0.0008$ ; and examination II  $\chi^2 = 4.36$ ;  $p = 0.0367$ ). More people scored lower (26 in examination I and 23 in

examination II) rather than higher categories (6 in examination I and 10 in examination II) as compared with MMSE.

The panel study revealed that the area under the ROC curve for both ACE-III and M-ACE diagnostic variables as compared with MMSE had high values for examination I (AUC =  $0.892 \pm 0.031$ ; AUC =  $0.852 \pm 0.038$ , respectively) and examination II (AUC =  $0.908 \pm 0.027$ ; AUC =  $0.837 \pm 0.040$ , respectively). There were no statistically significant discrepancies between the two proportions – sensitivity and specificity – for examination I and II under ACE-III or M-ACE tests ( $p = 0.1516$ ;  $p = 0.4534$ , respectively).

To sum up, the tests under question are characterised by high sensitivity and specificity for cut-off points at 81 for ACE-III and 20 for M-ACE. Under ACE-III and M-ACE the number of patient migrations to a lower category (below norm or dementia) was statistically significant as compared with the category scored under MMSE. Speech fluency and memory showed the greatest differences for given sub-domains in ACE-III as compared with MMSE results for norm. The panel study revealed statistically significant patient migration towards lower categories. These patients are at the risk of conversion to dementia or its progression.

## 9 Spis tabel i rycin

### 9.1 Spis tabel

Tab. 1 Przegląd wybranych testów przesiewowych do badania funkcji poznawczych pod względem ich trafności w podstawowej i specjalistycznej opiece zdrowotnej .....	22
Tab. 2 Praktyczne aspekty wykorzystania wybranych testów przesiewowych do badania funkcji poznawczych .....	23
Tab. 3 Zestawienie użyteczności wybranych testów przesiewowych pod kątem badanych funkcji poznawczych .....	28
Tab. 4 Statystyki opisowe MMSE u pacjentów w grupach wiekowych oraz wynik testu Kruskala-Wallisa .....	46
Tab. 5 Parametry ROC skali ACE III (dla punktu odcięcia 88) .....	58
Tab. 6 Parametry ROC skali ACE III (dla proponowanego punktu odcięcia 81) .....	60
Tab. 7 Szczegółowa charakterystyka pięciu podskal u badanych poniżej normy i w normie w skali ACE-III oraz wyniki testu U Manna-Whitneya (tylko osoby ze statusem norma w skali MMSE) .....	62
Tab. 8 Parametry ROC skali M-ACE (dla punktu odcięcia 25) .....	65
Tab. 9 Parametry ROC skali M-ACE wg Larnera (dla punktu odcięcia 24) .....	67
Tab. 10 Pole powierzchni AUC wraz z błędem standardowym (SE) i 95% przedziałem ufności dla skali M-ACE.....	68
Tab. 11 Parametry ROC skali M-ACE (dla proponowanego punktu odcięcia 20).....	69
Tab. 12 Charakterystyka punktacji skal MMSE, ACE-III i M-ACE u badanych w dwóch punktach pomiarowych (I, II) oraz wyniki kolejności par Wilcoxon'a .....	72



## 9.2 Spis rycin

Ryc. 1 Szczegółowa charakterystyka schorzeń deklarowanych przez osoby biorące udział w badaniu z uwzględnieniem płci .....	44
Ryc. 2 Ocena wyników stenowych skali MMSE u badanych .....	45
Ryc. 3 Korelacja między wiekiem a wynikami surowymi MMSE.....	47
Ryc. 4 Korelacja między latami edukacji a wynikami surowymi MMSE.....	47
Ryc. 5 Charakterystyka osób biorących udział w badaniu pod względem uzyskanego skorygowanego wyniku testu MMSE .....	48
Ryc. 6 Korelacja między wiekiem a wynikami MMSE skorygowanego .....	49
Ryc. 7 Korelacja między latami edukacji a wynikami MMSE skorygowanego .....	49
Ryc. 8 Zależność między wynikami surowymi MMSE a wynikami MMSE skorygowanego .....	50
Ryc. 9 Szczegółowa charakterystyka skali ACE-III .....	51
Ryc. 10 Korelacja pomiędzy wiekiem a wynikami ACE-III ( $n=386$ ).....	52
Ryc. 11 Korelacja pomiędzy latami edukacji a wynikami ACE-III ( $n = 386$ ) .....	52
Ryc. 12 Szczegółowa charakterystyka skali M-ACE względem punktów odcięcia 25 i 21 .....	53
Ryc. 13 Korelacja między wiekiem a wynikami M-ACE .....	54
Ryc. 14 Korelacja między latami edukacji a wynikami M-ACE .....	54
Ryc. 15 Szczegółowa charakterystyka skali M-ACE względem punktów odcięcia wg Larnera 24 i 20.....	55
Ryc. 16 Korelacja wyników uzyskanych przy użyciu skali MMSE i skali ACE-III ( $n = 386$ ).....	56
Ryc. 17 Korelacja pomiędzy wynikami skali MMSE i M-ACE ( $n = 386$ ).....	56
Ryc. 18 Korelacja pomiędzy wynikami skali ACE-III i M-ACE.....	57
Ryc. 19 Krzywa ROC skali ACE-III dla zmiennej stanu MMSE .....	59
Ryc. 20 Średnie wartości punktacji uzyskanej w pięciu podskalach u osób z wynikami w normie i poniżej normy w skali ACE-III .....	63
Ryc. 21 Różnice procentowe średnich między wynikami w normie a poniżej normy u osób w poszczególnych skalach ACE III (w odniesieniu do skal w zakresie 0–100%) .....	64
Ryc. 22 Krzywa ROC skali M-ACE dla zmiennej stanu MMSE.....	68
Ryc. 23 Krzywa ROC skali ACE-III dla zmiennej stanu MMSE dla pomiaru I.....	74

Ryc. 24 Krzywa ROC skali ACE-III dla zmiennej stanu MMSE dla pomiaru II .....	75
Ryc. 25 Krzywa ROC skali M-ACE dla zmiennej stanu MMSE dla pomiaru I.....	76
Ryc. 26 Krzywa ROC skali M-ACE dla zmiennej stanu MMSE dla pomiaru II .....	77

## **10 Słowa kluczowe**

Testy przesiewowe, otępienie, ACE-III, M-ACE, MMSE

## 11 Bibliografia

1. *Addenbrooke's Cognitive Examination – ACE-III. Wersja A-PL (2014) – copyright prof. John Hodges.* (2014). Oprac. wersji polskiej M Senderecka i wsp. [b.n.w]: [b.m.].
2. Adwani, S., Yadav, R., Kumar, K., Chandra, S.R., Pal, P.K. (2016). Neuropsychological profile in early Parkinson's disease: Comparison between patients with right side onset versus left side onset of motor symptoms. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 19(1), 74–78.
3. Aerts, L., Heffernan, M., Kochan, N.A., Crawford, J.D. i wsp. (2017). Effects of MCI subtype and reversion on progression to dementia in a community sample. *Neurology*, 88, 2225–2223.
4. Aji, B.M., Elhadd, K., Lerner, A.J. (2019). Cognitive Symptoms in Patients with Epilepsy: Role of Sleep and Mood Disturbance. *Journal of Sleep Disorders & Therapy*, 8(1), nr art. 299.
5. Alzheimer's Disease International (2019). *World Alzheimer Report 2019. Attitudes to dementia.* London. Pobrane z: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2019.pdf>
6. Amaral-Carvalho, V., Caramelli, P. (2012). *Normative data for healthy middle-aged and elderly performance on the Addenbrooke Cognitive Examination – Revised.* *Cognitive and Behavioral Neurology*, 25, 72–77.
7. Arenaza-Urquijo, E.M., Przybelski, S.A., Lesnick, T.L., Graff-Radford, J. i wsp. (2019). The metabolic brain signature of cognitive resilience in the 80+: beyond Alzheimer pathologies. *Brain: a journal of neurology*, 142(4), 1134–1147.
8. Arevalo-Rodriguez, I., Smailagic, N., Roqué i Figuls, M., Ciapponi, A. i wsp. (2015). Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, nr art. CD010783.
9. Armstrong, N.M., An, Y., Beason-Held, L., Doshi, J. i wsp. (2019). Sex differences in brain aging and predictors of neurodegeneration in cognitively healthy older adults. *Neurobiology of Aging*, 81, 146–156.

10. Arya, M.A., Maneesha, K.M.K., Sabitha, M., Krishnakumar, N.M., Sreeja, C.N. (2019). Nanotechnology approaches for enhanced CNS delivery in treating Alzheimer's disease. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 51, 297–309.
11. Barczak, A. (2013). Jak rozpoznać otępienie? Wskazówki neuropsychologa. *Medycyna po Dyplomie*, 2, 4–7.
12. Barczak, A. (2014). Wykształcenie, aktywność umysłowa i socjalna jako czynniki protekcyjne otępienia. *Aktualności Neurologiczne*, 14(3), 161–166.
13. Barczak, A. (2018). Wczesne rozpoznawanie choroby Alzheimera. *Pediatrics i Medycyna Rodzinna*, 14(2), 157–166.
14. Barczak, A., Gorzkowska, A., Klimkowicz-Mrowiec, A. (2012). Ocena zaburzeń funkcjonowania poznawczego. W: *Diagnostyka i leczenie otępień. Rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego* (s. 11–29). Otwock: Medisfera.
15. Barczak, A., Sitek, E. (2014). Zanik korowy tylny – obraz kliniczny, diagnostyka różnicowa i postępowanie. *Aktualności Neurologiczne*, 14(3), 181–189.
16. Barczak, A., Wańska, W., Sitek, E.J., Narożańska, E. (2015). Otępienie z ciałami Lewy'ego — jak rozpoznawać?, jak leczyć? *Polski Przegląd Neurologiczny*, 11(3), 107–116.
17. Beishon, L.C., Batterham, A.P., Quinn, T.J., Nelson, C.P. i wsp. (2019). Addenbrooke's Cognitive Examination III (ACE-III) and mini-ACE for the detection of dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, nr art. CD013282.
18. Bhome, R., Huntley, J.D., Price, G., Howard, R.J. (2019). Clinical presentation and neuropsychological profiles of Functional Cognitive Disorder patients with and without co-morbid depression, *Cognitive Neuropsychiatry*, (24)2, 152–164.
19. Bilgel, M., An, Y., Hephrey, J., Elkins, W. i wsp. (2018). Effects of amyloid pathology and neurodegeneration on cognitive change in cognitively normal adults. *Brain. A Journal of Neurology*, 141(8), 2475–2485.

20. Bruno, D., Schurmann Vignaga, S. (2019). Addenbrooke's cognitive examination III in the diagnosis of dementia: a critical review. *Neuropsychiatric Diseases and Treatment*, 15, 441–447.
21. Camandola, S., Mattson, M.P. (2017). Brain metabolism in health, aging, and neurodegeneration. *The EMBO Journal*, 36(11), 1474–1492.
22. Cammisuli, D.M., Cammisuli, S.M., Fusi, J., Franzoni, F., Pruneti, C. (2019). Parkinson's Disease–Mild Cognitive Impairment (PD-MCI): A Useful Summary of Update Knowledge. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11, nr art. 303.
23. Carmel, S. (2019). Health and Well-Being in Late Life: Gender Differences Worldwide. *Frontiers in Medicine*, 6, nr art. 218.
24. Castelli, V., Benedetti, E., Antonosante, A., Catanesi, M. i wsp. (2019). Neuronal Cells Rearrangement During Aging and Neurodegenerative Disease: Metabolism, Oxidative Stress and Organelles Dynamic. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 12, nr art. 132.
25. Charernboon, T. (2019). Diagnostic accuracy of the Thai version of the Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination as a mild cognitive impairment and dementia screening test. *Psychogeriatrics*, 19(4), 340–344.
26. Chasles, M.J., Tremblay, A., Escudier, F., Lajeunesse, A. i wsp. (2019). An Examination of Semantic Impairment in Amnesic MCI and AD: What Can We Learn From Verbal Fluency? *Archives of Clinical Neuropsychology*, 35(1), 22–30.
27. Chua, X.Y., Choo, R.W.M., Ha, N.H.L., Cheong Cyi wsp. (2019). Mapping modified Mini-Mental State Examination (MMSE) scores to dementia stages in a multi-ethnic Asian population. *International Psychogeriatrics*, 31(1), 147–151.
28. Cole, J.H., Franke, K. (2017). Predicting age using neuroimaging: innovative brain ageing biomarkers. *Trends in Neurosciences*, 40(12), 681–690.
29. Cole, J.H., Marioni, R.E., Harris, S.E. i wsp. (2019). Brain age and other bodily 'ages': implications for neuropsychiatry. *Molecular Psychiatry* 24(2), 266–281.

30. Cordell, C.B., Borson, S., Boustani, M., Chodosh, J. i wsp. (2013). Alzheimer's Association recommendations for operationalizing the detection of cognitive impairment during the Medicare Annual Wellness Visit in a primary care setting. *Alzheimer's & Dementia*, 9(2), 141–150.
31. Crawford, S., Whitnall, L., Robertson, J., Evans, J.J. (2012). A systematic review of the accuracy and clinical utility of the Addenbrooke's Cognitive Examination and the Addenbrooke's Cognitive Examination–Revised in the diagnosis of dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 27(7), 659–669.
32. Creavin, S.T., Wisniewski, S., Noel-Storr, A.H., Trevelyan, C.M. i wsp. (2016). Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 13(1), nr art. CD011145.
33. Davis, D.H., Creavin, S.T., Yip, J.L., Noel-Storr, A.H. i wsp. (2015). Montreal Cognitive Assessment for the diagnosis of Alzheimer's disease and other dementias. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10, nr art. CD010775.
34. de Vugt, M.E., Verhey, F.R. (2013). The impact of early dementia diagnosis and intervention on informal caregivers. *Progress in Neurobiology*, 110, 54–62.
35. Delis D.C., Kramer J.H., Kaplan E., Ober B.A. (2010). *Kalifornijski Test Uczenia się Językowego CVLT*. Polska adaptacja i standaryzacja: E. Łojek, J. Stańczak. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
36. Donaghy, P.C., Taylor, J.-P., O'Brien, J.T., Barnett, N. (2018). Neuropsychiatric symptoms and cognitive profile in mild cognitive impairment with Lewy bodies. *Psychological Medicine*, 48(14), 2384–2390.
37. Dorsey, E.R., Elbaz, A., Nichols, E., Abd-Allah, F., i wsp. (2018). Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet. Neurology*, 17(11), nr art. P939-953.

38. Dumitriu, D., Hao, J., Hara, Y., Kaufmann, J. i wsp. (2010). Selective changes in thin spine density and morphology in monkey prefrontal cortex correlate with aging-related cognitive impairment. *Journal of Neuroscience*, 30(22), 7507–7515.
39. Eikelboom, W., Janssen, N., Jiskoot, L.C., van der Berg, E. i wsp. (2018). Episodic and working memory function in Primary Progressive Aphasia: A meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 92, 243–254.
40. Evans, I., Martyr, A., Collins, R., Brayne, C., Clare, L. (2019). Social Isolation and Cognitive Function in Later Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 70(s1), S119–S144.
41. First, M.B., Gaebel, W., Maj, M., Stein, D.J. i wsp. (2021). An organization- and category-level comparison of diagnostic requirements for mental disorders in ICD-11 and DSM-5. *World Psychiatry*, 20(1), 34–51.
42. Fjell, A.M., McEvoy, L., Holland, D., Dale, A.M., Walhovd, K.B. (2014). What is normal in normal aging? Effects of Aging, Amyloid and Alzheimer's Disease on the Cerebral Cortex and the Hippocampus. *Progress in Neurobiology*, 117(June), 20–40.
43. Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198.
44. Foster, N.L., Bondi, M.W., Das, R., Foss, M. i wsp. (2019). Quality improvement in neurology: Mild cognitive impairment quality measurement set. *Neurology*, 93(16), 705–713.
45. Gabryelewicz, T., Barczak, A., Barcikowska, M. (2019). *Otępienie w praktyce*. Poznań: Termedia Wydawnictwo.
46. Gaebel, W., Jessen, F., Kanba, S. (2018). Neurocognitive disorders in ICD-11: the debate and its outcome. *World Psychiatry*, 17(2), 229–230.
47. Gaebel, W., Reed, G.M., Jakob, R. (2019). Neurocognitive disorders in ICD-11: a new proposal and its outcome. *World Psychiatry*, 18(2), 232–233.

48. Gallucci, M., Di Battista, M.E., Battistella, G., Falcone, C. (2018). Neuropsychological tools to predict conversion from amnesic mild cognitive impairment to dementia. The TREDEM Registry. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 25(4), 550–560.
49. Galton, C., Erzinçlioglu, S., Sahakian, B., Antoun, N., Hodges, J. (2005). A Comparison of the Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE), Conventional Neuropsychological Assessment, and Simple MRI-Based Medial Temporal Lobe Evaluation in the Early Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 18(3), 144–150.
50. Gawron, N., Łojek, E. (2014). *Różne oblicza starości. Badania neuropsychologiczne*. Warszawa: Wydawnictwo Uniwersytetu Warszawskiego.
51. Goldman, J.G., Holden, S.K., Litvan, I., McKeith, I. i wsp. (2018). Evolution of diagnostic criteria and assessments for Parkinson's disease mild cognitive impairment. *Movement Disorders*, 33(4), 503–510.
52. Green, M.F. (2006). Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67(Suppl 9), 3–8.
53. Groot, C., van Loenhoud, A.C., Barkhof, F., van Berckel, B.N.M. i wsp. (2018). Differential effects of cognitive reserve and brain reserve on cognition in Alzheimer disease. *Neurology*, 90(2), e149–e156.
54. Hamid, S., Lerner, A.J. (2019). For how long should patients with FCD be followed up? *Progress in Neurology and Psychiatry*, 23(1), 16–18.
55. Hamilton, J.M., Salmon, D.P., Galasko D., Raman, R. i wsp. (2008). Visuospatial deficits predict rate of cognitive decline in autopsy-verified dementia with Lewy bodies. *Neuropsychology*, 22(6), 729–73.
56. Harada, C.N., Natelson Love, M.C., Triebel, K. (2013). Normal cognitive aging. *Clinics in Geriatric Medicine*, 29(4), 737–752.
57. Harciarek, M., Kertesz, A. (2008). The prevalence of misidentification syndromes in neurodegenerative diseases. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 22(2), 163–169.



58. Harrison, S. L., Tang, E..Y.H., Keage, H.A.D., Taylor, J.P. i wsp. (2016). A Systematic Review of the Definitions of Vascular Cognitive Impairment, No Dementia in Cohort Studies. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 42, 69–79.
59. Ho, J., Nation, D. (2018). Neuropsychological Profiles and Trajectories in Preclinical Alzheimer's Disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 24(7), 693–702.
60. Hornowska E. (2007). *Testy psychologiczne. Teoria i praktyka*. Warszawa: Scholar.
61. Hsieh, S., McGrory, S., Leslie, F., Dawson, K. i wsp. (2015). The Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination: A new assessment tool for dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 39, 1–11.
62. Hsieh, S., Schubert, S., Hoon, C., Mioshi, E., Hodges, J.R. (2013). Validation of the Addenbrooke's Cognitive Examination III in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 36(3–4), 242–250.
63. Imai, Y., Hasegawa, K. (1994). The Revised Hasegawa's Dementia Scale (HDS-R)-Evaluation of Its Usefulness as a Screening Test for Dementia. *Hong Kong Journal of Psychiatry*, 4(2),SP2, 20–24.
64. Jack, C.R. Jr., Therneau, T.M., Weigand, S.D., Wiste, H.J. i wsp. (2019). Prevalence of Biologically vs Clinically Defined Alzheimer Spectrum Entities Using the National Institute on Aging–Alzheimer's Association Research Framework. *JAMA Neurology*, 76(10), 1174–1183.
65. Jenkins, L., Myerson, J., Joerding, J.A., Hale, S. (2000). Converging evidence that visuospatial cognition is more age-sensitive than verbal cognition. *Psychology and Aging*, 15(1), 157–175.
66. Jodzio K. (2008). *Neuropsychologia intencjonalnego działania. Koncepcje funkcji wykonawczych*. Warszawa: Scholar.
67. Johnen, A., Bertoux, M. (2019). Psychological and Cognitive Markers of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia – A Clinical Neuropsychologist's View on Diagnostic Criteria and Beyond. *Frontiers in Neurology*, 10 (7 June 2019), nr art. 594.

68. Jubb, M.T., Evans, J.J. (2015). An investigation of the utility of the Addenbrooke's Cognitive Examination III in the early detection of dementia in memory clinic patients aged over 75 years. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 40(3–4), 222–232.
69. Kaczmarek, B. (2020). Zastosowanie testu Mini-ACE jako alternatywy wobec MMSE i MoCA w przesiewowej ocenie funkcji poznawczych. *Geriatrics*, 14, 21–26.
70. Kane, J., Surendranathan, A., Bentley, A., Barker, S. i wsp. (2018). Clinical prevalence of Lewy body dementia. *Alzheimer's Research & Therapy*, 10, nr art. 19 (2018).
71. Kim, S.J., Jung, N.-Y., Kim, Y.J. Park, S.B. (2019). Clinical Effects of Frontal Behavioral Impairment: Cortical Thickness and Cognitive Decline in Individuals with Subjective Cognitive Decline and Amnestic Mild Cognitive Impairment, *Journal of Alzheimer's Disease*, 69(1), 213–225.
72. Klimova, B., Valis, M., Kuca, K. (2017). Cognitive decline in normal aging and its prevention: a review on non-pharmacological lifestyle strategies. *Clinical interventions in aging*, 12, 903–910.
73. Kong, X.-Z., Mathias, S.R., Guadalupe, T., ENIGMA Laterality Working Group i wsp. (2018). Mapping cortical brain asymmetry in 17,141 healthy individuals worldwide via the ENIGMA Consortium. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(22), E5154–E5163.
74. Kotapka-Minc, S. (2007). Znaczenie badania neuropsychologicznego w diagnostyce otępienia. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 3(2), 61–68.
75. Krawczyk, P., Świącicki, Ł. (2020). ICD-11 vs. ICD-10 – a review of updates and novelties introduced in the latest version of the WHO International Classification of Diseases. *Psychiatria Polska*, 54(1), 7–20.
76. Kurpas, D., Kern, J.B., Jacquet, J.P., Randall-Smith, J., Mroczek, B. (2015). Programy promocji zdrowia i profilaktyki chorób – przykłady z Europy i USA. *Family Medicine & Primary Care Review*, 17(2), 152–156.

77. Larner, A.J. (2015). Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination: A pragmatic diagnostic accuracy study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 30(5), 547–548.
78. Larner, A.J. (2017). M-ACE versus MoCA: equivalence or superiority? Pragmatic diagnostic test accuracy study. *International Psychogeriatrics*, 29(6), 931–937.
79. Larner, A.J. (2019a). Evaluating cognitive screening instruments with the “likelihood to be diagnosed or misdiagnosed” measure. *International Journal of Clinical Practice*, 73(2), art. nr e13265.
80. Larner, A.J. (2019b). MACE for Diagnosis of Dementia and MCI: Examining Cut-Offs and Predictive Values. *Diagnostics (Basel)*, 9(2), nr art. 51.
81. Larner, A.J. (2019c). New unitary metrics for dementia test accuracy studies. *Progress in Neurology and Psychiatry*, 23(3), 21–25.
82. Legdeur, N., Heymans, M. W., Comijs, H. C., Huisman, M. i wsp. (2018). Age dependency of risk factors for cognitive decline. *BMC geriatrics*, 18(1), nr art. 187.
83. Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D. i wsp. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the *Lancet* Commission. *The Lancet*, 396(10248), 413–446.
84. Ma, J., Zhang, Y., Guo, Q. (2015). Comparison of vascular cognitive impairment – no dementia by multiple classification methods. *International Journal of Neuroscience*, 125(11), 823–830.
85. Mackenzie, C.S., Visperas, A., Ogrodniczuk, J.S., Oliffe, J.L., Nurmi, M.A. (2019). Age and sex differences in self-stigma and public stigma concerning depression and suicide in men. *Stigma and Health*, 4(2), 233–241.
86. Matias-Guiu, J.A., Fernandez-Bobadilla, R. (2016). Validation of the Spanish-language version of Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination as a dementia screening tool. *Neurología (English Edition)*, 31(9), 646–648.
87. Mattson, M.P., Arumugam, T.V. (2018). Hallmarks of Brain Aging: Adaptive and Pathological Modification by Metabolic States. *Cell Metabolism*, 27(6), 1176–1199.

88. McDonnell, M., Dill, L., Panos, S., Amano, S. (2020). Verbal fluency as a screening tool for mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, 32(9), 1055–1062.
89. Metzler-Baddeley, C. (2007). A review of cognitive impairments in dementia with Lewy bodies relative to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Cortex*, 43(5), 583–560.
90. Milman, L.H., Faroqi-Shah, Y., Corcoran, C.D., Damele, D.M. (2018). Interpreting Mini-Mental State Examination Performance in Highly Proficient Bilingual Spanish–English and Asian Indian–English Speakers: Demographic Adjustments, Item Analyses, and Supplemental Measures, *Journal of Speech, Language, and Hearing Research* 61(4), 847–856.
91. Miranda, D.C., Brucki, S.M.D, Yassuda, M.S. (2018). The Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination (M-ACE) as a brief cognitive screening instrument in Mild Cognitive Impairment and mild Alzheimer's disease. *Dementia & Neuropsychologia*, 12(4), 368–373.
92. Moscoso, A., Silva-Rodríguez, J., Aldrey, J.M., Cortés, J. i wsp. (2019). Staging the cognitive continuum in prodromal Alzheimer's disease with episodic memory. *Neurobiology of Aging*, 84, 1–8.
93. Mungas, D., Marshall, S., Weldon, W., Haan, M., Reed, B. (1996). Age and education correction of Mini-Mental State Examination for English and Spanish speaking elderly. *Neurology*, 46(3), 700–706.
94. Mungas, D., Reed, B.R., Ellis, W.G., Jagust, W.J. (2001). The effects of age on rate of progression of Alzheimer disease and dementia with associated cerebrovascular disease. *Archives of neurology*, 58(8), 1243–1247.
95. Nasreddine, Z.S., Phillips, N.A., Bédirian, V., Charbonneau, S. i wsp. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699.
96. Niewiadomska, G. (2005). Starzenie się układu nerwowego. W: T. Górski, A. Grabowska, J. Zagrodzka (red.), *Mózg a zachowanie* (s. 544–566). Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN.

97. Nissim, N.R., O’Shea, A.M., Bryant, V., Porges, E.C. i wsp. (2016). Frontal Structural Neural Correlates of Working Memory Performance in Older Adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, nr art. 328.
98. O’Malley, M., Parkes, J., Stamou, V., LaFontaine, J. i wsp. (2019). Young-onset dementia: scoping review of key pointers to diagnostic accuracy. *BJPsych open*, 5(3), nr art. e48.
99. Orsulic-Jeras, S., Whitlatch, C.J., Szabo, S.M., Shelton, E.G., Johnson, J. (2019). The SHARE program for dementia: Implementation of an early-stage dyadic care-planning intervention. *Dementia*, 18(1), 360–379.
100. Peixoto, B., Machado, M., Rocha, P., Macedo, C. (2018). Validation of the Portuguese version of Addenbrooke’s Cognitive Examination III in mild cognitive impairment and dementia. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 27(6), 781–786.
101. Pennington, C., Ball, H., Swirski, M. (2019) Functional Cognitive Disorder: Diagnostic Challenges and Future Directions. *Diagnostics*, 9(4), art. no. 131.
102. Petersen, R.C. (2004). Mild cognitive impairment. *Continuum*, 10(1), 9–28.
103. Petersen, R.C., Lopez, O., Armstrong, M.J., Getchius, T.S.D. (2018). Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 90(3), 126–135.
104. Pigliautile, M., Chiesi, F., Stablum, F., Rossetti, S. i wsp. (2019). Italian version and normative data of Addenbrooke’s Cognitive Examination III. *International Psychogeriatrics*, 31(2), 241–249.
105. Rasmussen, H., Stordal, E., Rosness, T.A. (2018). Risk factors for frontotemporal dementia. *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening*, 17 września 2018, DOI 10.4045/tidsskr.17.0763.
106. Rizzi, L., Rosset, I., Roriz-Cruz, M. (2014). Global epidemiology of dementia: Alzheimer’s and vascular types. *BioMed Research International*, 2014(3), nr art. 908915.

107. Roberts, R., Knopman, D.S. (2013). Classification and Epidemiology of MCI. *Clinics in Geriatric Medicine*, 29(4), DOI 10.1016/j.cger.2013.07.003.
108. Roehr, S., Villringer, A., Angermeyer, M.C., Luck, T., Riedel-Heller, S.G. (2016). Outcomes of stable and unstable patterns of subjective cognitive decline—Results from the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+). *BMC Geriatrics*, 16, nr art. 180.
109. Royall, D.R., Palmer, R., Chiodo, L.K., Polk, M.J. (2005). Normal rates of cognitive change in successful aging: the freedom house study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11(7), 899–909.
110. Sachs-Ericsson, N., Blazer, D.G. (2015). The new DSM-5 diagnosis of mild neurocognitive disorder and its relation to research in mild cognitive impairment. *Aging & Mental Health*, 19(1), 1–11.
111. Saeedi, M., Eslamifar, M., Khezri, K., Maleki Dizaj, S. (2019). Applications of nanotechnology in drug delivery to the central nervous system. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 111, 666–675.
112. Saito, T., Murata, C., Saito, M., Takeda, T., Kondo, K. (2018). Influence of social relationship domains and their combinations on incident dementia: a prospective cohort study. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 72(1), 7–12.
113. Salles, G.N., Calió, M.L., Afewerki, S., Pacheco-Soares i wsp. (2018). Prolonged Drug-Releasing Fibers Attenuate Alzheimer’s Disease-like Pathogenesis. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 10(43), 36693–36702.
114. Senda, M., Terada, S., Takenoshita, S., Hayashi, S. i wsp. (2020). Diagnostic utility of the Addenbrooke’s Cognitive Examination – III (ACE-III), Mini-ACE, Mini-Mental State Examination, Montreal Cognitive Assessment, and Hasegawa Dementia Scale-Revised for detecting mild cognitive impairment and dementia. *Psychogeriatrics*, 20(2), 156–162.
115. Sitek, E.J., Barczak, A., Senderecka, M. (2017). Zastosowanie jakościowej analizy profilu wykonania skali ACE-III w diagnostyce różnicowej chorób otępiennych, *Aktualności Neurologiczne*, 17(1), 34–41.

116. Sitek, E.J., Kluj-Kozłowska, K., Barczak, A., Harciarek, M. (2018). Afazja pierwotna postępująca – diagnostyka różnicowa i terapia. W: W. Tłokiński, S. Milewski, K. Kaczorowska-Bray (red.), *Gerontologopedia* (s. 488–522). Gdańsk: Wyd. Harmonia Universalis.
117. Sitek, E.J., Wójcik, J., Barczak, A., Sławek, J. (2015). Diagnostyka neuropsychologiczna w atypowych zespołach parkinsonowskich. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 11(1), 21–32.
118. Stańczak, J. (2013). *MINIMENTAL (MMSE) – normalizacja polska*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych PTP.
119. Stephan, B., Muniz-Terrera, G., Granic, A., Collerton, J. i wsp. (2018). Longitudinal changes in global and domain specific cognitive function in the very-old: findings from the Newcastle 85+ Study. *International journal of geriatric psychiatry*, 33(2), 298–306.
120. Sudo, F.K., de Souza, A.S., Drummond, C., Assuncao, N. i wsp. (2019). Inter-method and anatomical correlates of episodic memory tests in the Alzheimer’s Disease spectrum. *PLoS ONE* 14(10), nr art. e0223731.
121. Teodoro, T., Edwards, M.J., Isaacs, J.D.A. (2018). A unifying theory for cognitive abnormalities in functional neurological disorders, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: systematic review. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 89(12), 1308–1319.
122. Toots, A.T.M., Taylor, M.E., Lord, S.R., Close, J.C.T. (2019). Associations Between Gait Speed and Cognitive Domains in Older People with Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 71(s1), S15–S21.
123. Turner, B.O., Marinsek, N., Ryhal, E., Miller, M.B. (2015). Hemispheric lateralization in reasoning. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1359, 47–64.
124. Valech, N., Mollica, M.A., Olives, J., Tort, A. i wsp. (2015). Informant’s Perception of Subjective Cognitive Decline Helps to Discriminate Preclinical Alzheimer’s Disease from Normal Aging. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 48(s1), S87–S98.

125. van den Berg, E., Jiskoot, L.C., Grosveld, M.J.H, van Swieten, J.C., Papma, J.M. (2017). Qualitative Assessment of Verbal Fluency Performance in Frontotemporal Dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 44(1–2), 35–44.
126. Wang, B.R., Zheng, H.F., Xu, C., Sun, Y. i wsp. (2019). Comparative diagnostic accuracy of ACE-III and MoCA for detecting mild cognitive impairment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 15, 2647–2653.
127. Williamson, J.C., Lerner, A.J. (2018). M-ACE for diagnosis of dementia and MCI: 3-year pragmatic diagnostic test accuracy study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 45(5–6), 300–307.
128. Wilmańska, J., Gułaj, E. (2008). Ocena zaburzeń funkcji poznawczych osób starszych — próba porównania poszczególnych metod przesiewowych, *Gerontologia Polska*, 16(2), 111–118.
129. Wolters, F.J., Ikram, M.A. (2019). Epidemiology of Vascular Dementia: Nosology in a Time of Epiomics. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 39, 1542–1549.
130. Wood, K., Myall, D., Livingston, L., Melzer, T.R. i wsp. (2016). Different PD-MCI criteria and risk of dementia in Parkinson’s disease: 4-year longitudinal study. *npj Parkinson’s Disease*, 2, nr art. 15027 (2016).
131. Zago, L., Petit, L., Jobard, G., Hay, J. i wsp. (2017). Pseudoneglect in line bisection judgement is associated with a modulation of right hemispheric spatial attention dominance in right-handers. *Neuropsychologia*, 94, 75–83.
132. Zhen, Z., Yang, Z., Huang, L., Kong, X.-Z. i wsp. (2015). Quantifying interindividual variability and asymmetry of face-selective regions: A probabilistic functional atlas. *Neuroimage*, 113, 13–25.



## **Źródła internetowe**

1. Eurostat. (2020a). *Healthy Life Years Statistics*. Pobrane z: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Healthy\\_life\\_years\\_statistics](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Healthy_life_years_statistics)
2. Eurostat. (2020b). *Life expectancy at birth by sex*. Pobrane z: [https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/sdg\\_03\\_10/default/table?lang=en](https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/sdg_03_10/default/table?lang=en)
3. PQStat. (b.d.). Pobrane z: <https://pqstat.pl/>
4. The World Bank. (b.d.). *Life expectancy at birth, total (years)*. Pobrane z: <https://data.worldbank.org/indicator/sp.dyn.le00.in>
5. World Health Organization. (2016). "Zero Draft" WHO global action plan on the public health response to dementia 2017–2025. Pobrane z: [https://www.who.int/mental\\_health/neurology/dementia/feedback\\_zero\\_draft\\_summary.pdf](https://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/feedback_zero_draft_summary.pdf)
6. World Health Organization. (2019a). *Dementia*. Pobrane z: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
7. World Health Organization. (2019b). *Risk reduction of cognitive decline and dementia. WHO Guidelines*. Pobrane z: [https://www.who.int/mental\\_health/neurology/dementia/guidelines\\_risk\\_reduction/en/](https://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/guidelines_risk_reduction/en/)

## 12 Załączniki

### 12.1 Załącznik nr 1. Kwestionariusz wywiadu

1. Imię, nazwisko
2. Data urodzenia
3. Ukończone szkoły, kursy, szkolenia.
4. Stan zdrowia:
  - cukrzyca
  - nadciśnienie tętnicze
  - choroby serca
  - stan po udarze mózgu
  - schorzenia układu pokarmowego
  - nowotwory
  - choroby układu szkieletowego
  - schorzenia stawów
  - choroby tarczycy
  - choroby nerek
5. Nastrój (w przeszłości, obecnie, stosowane leczenie)
6. Przeżyty w okresie ostatniego roku silny stres – poważna choroba, hospitalizacja, wypadek, żałoba, przeprowadzka, itp.
7. Problemy z pamięcią – subiektywne/zgłaszane przez opiekuna, z uwzględnieniem początku oraz dynamiki zmian;
8. Sytuacja życiowa – pod kątem samodzielności w zakresie czynności życia codziennego oraz możliwości weryfikacji informacji przez kompetentnego informatora.
9. Zaangażowanie społeczne, np. przynależność do klubów seniora, grup realizujących określone hobby, chórów, wspólnot wyznaniowych, itp.
10. Aktywność poznawcza np. rozwiązywanie krzyżówek, sudoku, czytanie, uczestnictwo w treningach pamięci, wykładach, prelekcjach.

**12.2 Załącznik nr 2. MMSE (z uwagi na prawa autorskie – okładka podręcznika)**



**Krótką Skala Oceny  
Stanu Umysłowego**

Przewodnik kliniczny

**Marshal F. Folstein  
Susan E. Folstein  
Gary Fanjiang**



PRACOWNIA TESTÓW PSYCHOLOGICZNYCH

## 12.3 Załącznik nr 3. M-ACE

<b>MINI – ADDENBROOKE'S COGNITIVE EXAMINATION</b> <b>Wersja A - PL (2014) – copyright prof. John Hodges</b> <small>Opracowanie wersji polskiej: M. Senderecka, J. Zabawa, K. Kluj-Kozłowska, M. Greń, A. Konkel, M. Kulińska, E. Paprot, R. Sikorski, A. Barczak, E. Sitek                      Konsultacja językowa i merytoryczna: prof. Thomas Bak                      Pytania i uwagi dotyczące wersji polskiej prosimy kierować pod adres: emsitek@gmail.com</small>					
Imię i nazwisko osoby badanej:.....		Matura: tak / nie (zakreśl właściwe)			
.....		Ręczność: P / L / LP-przeuczony (zakreśl właściwe)			
Data urodzenia: ____ - ____ - ____		Data przeprowadzenia badania: ____ - ____ - ____			
Wykształcenie: podstawowe, zawodowe, średnie, wyższe		Słuch: prawidłowy, skorygowany, nieskorygowany (zakreśl właściwe)			
Liczba lat nauki:.....		Wzrok: prawidłowy, skorygowany, nieskorygowany (zakreśl właściwe)			
Zawód:.....		Miejsce badania:..... Nazwisko badającego:.....			
UWAGA					
> Zadaj pytanie: <b>Jaki jest dzisiaj dzień tygodnia?</b> _____ <b>Którego dzisiaj mamy?</b> _____ <b>Jaki jest teraz miesiąc?</b> _____ <b>Który jest teraz rok?</b> _____					
					Uwaga [Wynik 0-4]:
PAMIĘĆ					
> Powiedz: „Za chwilę przeczytam imię, nazwisko oraz adres zamieszkania pewnej osoby. Proszę powtórzyć odczytane przeze mnie imię, nazwisko oraz adres. Aby mógł/mogła je Pan(i) dobrze zapamiętać, powtórzymy to trzy razy. Po pewnym czasie, w dalszej części badania, zapytam Pana(ia) ponownie o te dane”. > Oceń tylko trzecią próbę.					
	Próba I	Próba II	Próba III		
Andrzej Lisiecki	_____	_____	_____		
Al. Kolejowa 27	_____	_____	_____		
Sanok	_____	_____	_____		
woj. podkarpackie	_____	_____	_____		
					Pamięć [Wynik 0-7]:
FLUENCJA					
> Zwierzęta Powiedz: „Teraz proszę wymienić jak najwięcej nazw zwierząt. Litera, od której się zaczynają, nie ma znaczenia”.					
0-15 sek.	15-30 sek.	30-45 sek.	45-60 sek.	Łączna liczba odpowiedzi	Liczba poprawnych odpowiedzi = wynik surowy
				Wynik surowy	Wynik przeliczony
				≥22	7
				17-21	6
				14-16	5
				11-13	4
				9-10	3
				7-8	2
				5-6	1
				<5	0
					Fluencja [Wynik przeliczony 0-7]:

**FUNKCJE WZROKOWO-PRZESTRZENNE**

➤ Zegar: Proszę narysować tarczę zegara z liczbami oznaczającymi godziny. Następnie, proszę dorysować wskazówki tak, aby pokazywały godzinę „dziesięć po piątej” (zasady przyznawania punktów opisano w instrukcji: tarcza=1, liczby=2, wskazówki=2, o ile wymienione elementy zostały przedstawione poprawnie).

**UWAGA:** Zegnij kartkę tak, aby osoba badana widziała wyłącznie puste pole do wypełnienia (bez instrukcji oraz kolejnego zadania).

T  
U  
Z  
E  
G  
N  
I  
J

T  
U  
Z  
E  
G  
N  
I  
J

Funkcje wzrokowo-przestrzenne [Wynik 0-5]:

**PAMIĘĆ**

➤ Poproś osobę badaną: „Proszę spróbować przypomnieć sobie imię, nazwisko oraz adres, które powtarzaliśmy na początku badania”.

Andrzej Lisiecki  
Al. Kolejowa 27  
Sanok  
woj. podkarpackie

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Pamięć [Wynik 0-7]:

**WYNIK**

Wynik ogólny M-ACE

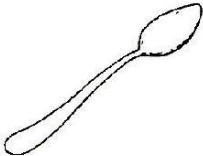
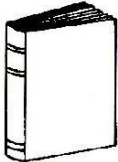
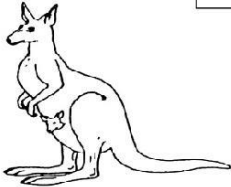

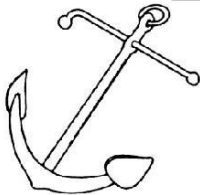
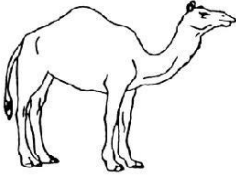

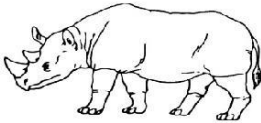

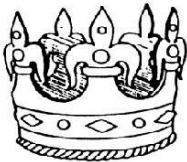
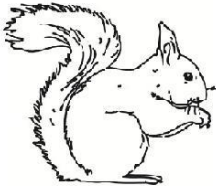
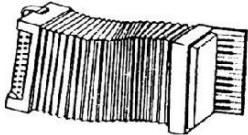
## 12.4 Załącznik nr 4. ACE-III

<b>ADDENBROOKE'S COGNITIVE EXAMINATION – ACE-III</b> <b>Wersja A - PL (2014) – copyright prof. John Hodges</b>	
<small>Opracowanie wersji polskiej: M. Senderecka, J. Zabawa, K. Kluj-Kozłowska, M. Gren, A. Konkel, M. Kukińska, E. Paprot, R. Sikorski, A. Barczak, E. Sitek                      Konsultacja językowa i merytoryczna: prof. Thomas Bak                      Pytania i uwagi dotyczące polskiej wersji testu prosimy kierować pod adres: emsitek@gmail.com</small>	
Imię i nazwisko osoby badanej: ..... ..... Data urodzenia: ____ - ____ - ____ Wykształcenie: podstawowe, zawodowe, średnie, wyższe Liczba lat nauki: ..... Zawód: .....	Matura: tak / nie (zakreśl właściwe) Ręczność: P / L / LP-przeuczony (zakreśl właściwe) Data przeprowadzenia badania: ____ - ____ - ____ Słuch: prawidłowy, skorygowany, nieskorygowany (zakreśl właściwe) Wzrok: prawidłowy, skorygowany, nieskorygowany (zakreśl właściwe) Miejsce badania: ..... Nazwisko badającego: .....
<b>UWAGA</b>	
> Zadaj pytanie: * Jaki jest dzisiaj dzień tygodnia? _____ Którego dzisiaj mamy? _____ Jaki jest teraz miesiąc? _____ Który jest teraz rok? _____ Jaka jest teraz pora roku? _____	
<b>*W M-ACE należy uwzględnić wyłącznie pytania pogrubione. Uwaga [Wynik w M-ACE 0-4, Wynik w ACE-III 0-5]:</b>	
> Zadaj pytanie: Na którym piętrze/w jakim pomieszczeniu obecnie się znajdujemy? _____ Gdzie się obecnie znajdujemy? (nazwa szpitala/ulicy) _____ W jakim mieście obecnie się znajdujemy? _____ W jakim województwie obecnie się znajdujemy? _____ W jakim kraju obecnie się znajdujemy? _____	
<b>Uwaga [Wynik 0-5]:</b>	
<b>UWAGA</b>	
> Powiedz: „Za chwilę powiem trzy słowa. Proszę je za mną powtórzyć: śliwka, klucz, piłka”. Po powtórzeniu słów przez osobę badaną, powiedz: „Proszę postarać się zapamiętać te słowa, ponieważ zapytam o nie później”. > Oceń tylko pierwszą próbę (zadanie powtórz maksymalnie 3 razy, jeśli będzie to konieczne). Odnotuj liczbę prób. _____	
<b>Uwaga [Wynik 0-3]:</b>	
<b>UWAGA</b>	
> Poproś osobę badaną: „Proszę od 100 odjąć 7, a następnie od tego, co wyjdzie znów odjąć 7 i tak dalej, aż powiem stop”. > Jeśli osoba badana pomyli się, nie powinno się jej przerywać. Należy pozwolić jej kontynuować odejmowanie, jednocześnie sprawdzając poprawność kolejnych odpowiedzi (np. 93, 84, 77, 70, 63 – wynik 4). Zadanie należy przerwać po pięciu wykonanych działaniach (93, 86, 79, 72, 65): _____	
<b>Uwaga [Wynik 0-5]:</b>	
<b>PAMIĘĆ</b>	
> Zadaj pytanie: „Jakie trzy słowa miał(a) Pan(i) przed chwilą powtórzyć i zapamiętać?”. _____	
<b>Pamięć [Wynik 0-3]:</b>	

FLUENCJA					
<p>➤ Litery</p> <p>Powiedz: „Za chwilę wypowiem pewną literę alfabetu. Chciałbym(abym), aby wymienił(a) Pan(i), jak najwięcej słów rozpoczynających się od tej litery, nie mogą to być jednak imiona, nazwiska lub inne nazwy własne. Na przykład, jeśli wypowiem literę 'S', może Pan(i) podać takie słowa, jak „sen, sok, sowa” lub do nich zbliżone. Nie może jednak Pan(i) wymieniać słów pisanych wielką literą, takich jak Sylwia czy Słowacja. Czy rozumie Pan(i) zasady tego zadania? Czy jest Pan(i) gotowy(a)? Ma Pan(i) na to jedną minutę. Proszę wymienić jak najwięcej słów, które zaczynają się od małej litery 'K'”.</p>					
0-15 sek.	15-30 sek.	30-45 sek.	45-60 sek.	Łączna liczba odpowiedzi	Liczba poprawnych odpowiedzi = wynik surowy
				Wynik surowy	➔ Wynik przeliczony
				≥18	7
				14-17	6
				11-13	5
				8-10	4
				6-7	3
				4-5	2
				2-3	1
				0-1	0
Fluencja [Wynik przeliczony 0-7]:					
<p>➤ Zwierzęta</p> <p>Powiedz: „Teraz proszę wymienić jak najwięcej nazw zwierząt. Litera, od której się zaczynają, nie ma znaczenia”.</p>					
0-15 sek.	15-30 sek.	30-45 sek.	45-60 sek.	Łączna liczba odpowiedzi	Liczba poprawnych odpowiedzi = wynik surowy
				Wynik surowy	➔ Wynik przeliczony
				≥22	7
				17-21	6
				14-16	5
				11-13	4
				9-10	3
				7-8	2
				5-6	1
				<5	0
Fluencja [Wynik przeliczony 0-7]:					
PAMIĘĆ					
<p>➤ Powiedz: „Za chwilę przeczytam imię, nazwisko oraz adres zamieszkania pewnej osoby. Proszę powtórzyć odczytane przeze mnie imię, nazwisko oraz adres. Aby mógł/mogła je Pan(i) dobrze zapamiętać, powtórzmy to trzy razy. Po pewnym czasie, w dalszej części badania, zapytam Pana(ia) ponownie o te dane”.</p> <p>➤ Oceń tylko trzecią próbę.</p>					
	Próba I	Próba II	Próba III		
Andrzej Lisiecki	_____	_____	_____		
Al. Kolejowa 27	_____	_____	_____		
Sanok	_____	_____	_____		
woj. podkarpackie	_____	_____	_____		
Pamięć [Wynik 0-7]:					

PAMIĘĆ	
<p>➤ Poproś osobę badaną: „<b>Proszę odpowiedzieć na następujące pytania</b>”.</p> <p><b>Jak nazywa się obecny premier Polski?</b> _____</p> <p><b>Jak nazywał się papież-Polak?</b> _____</p> <p><b>Jak nazywa się obecny prezydent Stanów Zjednoczonych?</b> _____</p> <p><b>Jak nazywał się prezydent Stanów Zjednoczonych, który zginął w zamachu w latach 60-tych?</b> _____</p>	
Pamięć [Wynik 0-4]:	
JĘZYK	
<p>➤ Połóż ołówek i kartkę przed osobą badaną. W ramach próbnego testu, poproś ją: „<b>Proszę podnieść ołówek, a następnie kartkę</b>”. Jeśli osoba badana nie wykona polecenia poprawnie, przyznaj 0 punktów i przejdź do kolejnego zadania.</p> <p>➤ Jeśli osoba badana poprawnie wykona test próbny, przedstaw jej następujące trzy polecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poproś osobę badaną: „<b>Proszę położyć ołówek pod kartką</b>”.</li> <li>• Poproś osobę badaną: „<b>Zamiast ołówka proszę wziąć do ręki kartkę</b>”.</li> <li>• Poproś osobę badaną: „<b>Proszę podać mi ołówek po odwróceniu kartki</b>”.</li> </ul> <p>Uwaga: Połóż ołówek i kartkę przed osobą badaną, zanim wypowiesz każde z poleceń.</p>	
Język [Wynik 0-3]:	
JĘZYK	
<p>➤ Powiedz: „<b>Proszę napisać dwa pełne zdania na dowolny temat. Zdania nie powinny zawierać skrótów</b>”.</p> <p>Jeśli osoba badana nie będzie wiedziała, o czym pisać, można zasugerować jej kilka tematów. „<b>Może Pan(i) napisać o swoich ostatnich wakacjach, zainteresowaniach, rodzinie albo dzieciństwie</b>”. Jeśli osoba badana napisze wyłącznie jedno zdanie, należy przypomnieć jej o drugim. Zegnij kartkę tak, aby osoba badana widziała wyłącznie puste pole do wypełnienia (bez instrukcji oraz kolejnego zadania).</p> <p>➤ Zdania powinny zawierać podmiot i orzeczenie. Ocenie podlega poprawność składni oraz pisowni. Zdania nie muszą dotyczyć jednego tematu. Zasady przyznawania punktów opisano w instrukcji.</p>	
Język [Wynik 0-2]:	
JĘZYK	
<p>➤ Poproś osobę badaną, aby powtórzyła: „<b>artyleria</b>”, „<b>wyreżyserowany</b>”, „<b>zasadzka</b>”, „<b>szczękościsk</b>”.</p> <p>Przyznaj 2 punkty, jeśli wszystkie powtórzenia będą poprawne; 1 punkt, jeśli 3 powtórzenia będą poprawne; 0 punktów, jeśli liczba poprawnych powtórzeń będzie równa lub mniejsza od 2.</p>	
Język [Wynik 0-2]:	



<b>JĘZYK</b>		
➤ Poproś osobę badaną, aby powtórzyła: „Nie wszystko złoto, co się świeci”.		
	Język [Wynik 0-1]: <input type="text"/>	
➤ Poproś osobę badaną, aby powtórzyła: „Gdzie kucharek sześć, tam nie ma co jeść”.		
	Język [Wynik 0-1]: <input type="text"/>	
<b>JĘZYK</b>		
➤ Poproś osobę badaną, aby nazwała poniższe obrazki.		
		
		
		
		
		Język [Wynik 0-12]: <input type="text"/>
<b>JĘZYK</b>		
➤ Odwołując się do powyższych obrazków, poproś osobę badaną:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Proszę wskazać to, co wiąże się z królestwem”.</li> <li>• „Proszę wskazać to, co żyje na Antarktydzie”.</li> <li>• „Proszę wskazać to, co jest gryzoniem”.</li> <li>• „Proszę wskazać to, co wiąże się z żegluga”.</li> </ul>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
	Język [Wynik 0-4]: <input type="text"/>	

**JĘZYK**

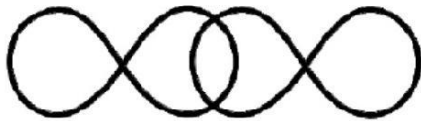
➤ Poproś osobę badaną, aby przeczytała poniższe wyrazy (przyznaj 1 punkt, jeśli wszystkie odczyta poprawnie).

**soczysty  
wrzosowisko  
rzeżucha  
reprodukcja  
zamarznięty**

Język [Wynik 0-1]:

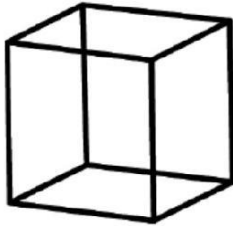
**FUNKCJE WZROKOWO-PRZESTRZENNE**

➤ Wstęga Möbiusa: Poproś osobę badaną o przerysowanie obrazka. Zegnij kartkę tak, aby osoba badana nie widziała kolejnego zadania.



Funkcje wzrokowo-przestrzenne [Wynik 0-1]:

➤ Sześcian: Poproś osobę badaną o przerysowanie obrazka (zasady przyznawania punktów opisano w instrukcji).



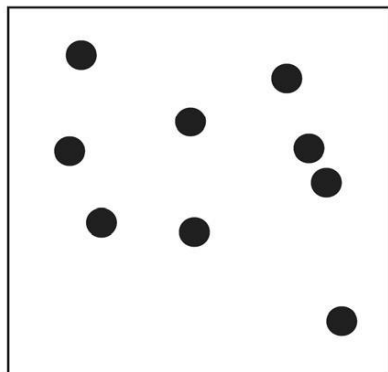
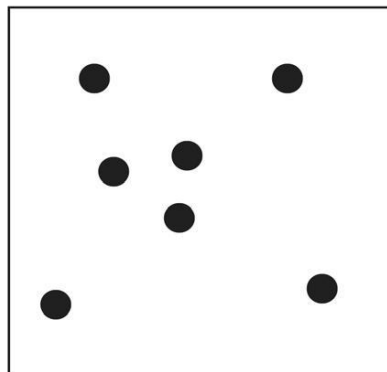
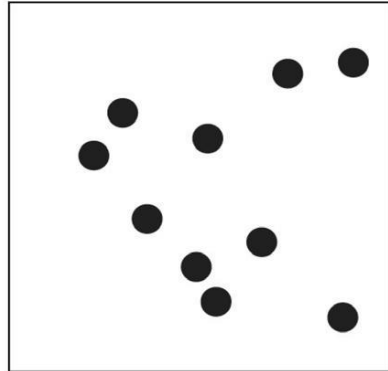
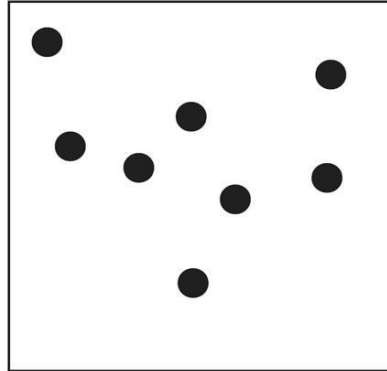
Funkcje wzrokowo-przestrzenne [Wynik 0-2]:

➤ Zegar: Proszę narysować tarczę zegara z liczbami oznaczającymi godziny. Następnie, proszę dorysować wskazówki tak, aby pokazywały godzinę „dziesięć po piątej” (zasady przyznawania punktów opisano w instrukcji: tarcza=1, liczby=2, wskazówki=2, o ile wymienione elementy zostały przedstawione poprawnie). **UWAGA:** Zegnij kartkę tak, aby osoba badana widziała wyłącznie puste pole do wypełnienia (bez instrukcji).

Funkcje wzrokowo-przestrzenne [Wynik 0-5]:

**FUNKCJE WZROKOWO-PRZESTRZENNE**

➤ Poproś osobę badaną o policzenie kropek bez wskazywania ich palcem.



Funkcje wzrokowo-przestrzenne [Wynik 0-4]:

FUNKCJE WZROKOWO-PRZESTRZENNE			
> Poproś osobę badaną o nazwanie liter. Zegnij kartkę tak, aby osoba badana nie widziała kolejnego zadania.			
T U Z E G N I J ↓		T U Z E G N I J ↓	
Funkcje wzrokowo-przestrzenne [Wynik 0-4]:			
PAMIĘĆ			
> Poproś osobę badaną: „Proszę spróbować przypomnieć sobie imię, nazwisko oraz adres, które powtarzaliśmy na początku badania”.			
Andrzej Lisiecki Al. Kolejowa 27 Sanok woj. podkarpackie	_____ _____ _____ _____		
Pamięć [Wynik 0-7]:			
PAMIĘĆ			
> Test powinien zostać przeprowadzony, jeśli osoba badana nie przypomni sobie któregoś z elementów adresu. Jeśli osoba badana poprawnie odtworzy z pamięci wszystkie dane, należy przyznać jej 5 punktów i zakończyć badanie. Jeśli osoba badana przypomni sobie jedynie część danych, należy zaznaczyć w kolumnie „przypominanie” te, które potrafi poprawnie wymieniść. W przypadku pozostałych składników adresu, należy poprosić osobę badaną o dokonanie wyboru właściwej odpowiedzi spośród trzech podanych opcji, np. „Spróbuję Panu(i) podpowiedzieć, czy imię i nazwisko osoby to X, Y czy Z?”. Za każdy poprawnie rozpoznany element adresu należy przyznać osobie badanej 1 punkt, a następnie wszystkie uzyskane w ten sposób punkty zsumować z tymi, które uzyskała w teście przypominania.			
Paweł Lisiecki	Andrzej Lisiecki	Andrzej Lemański	przypominanie
Plac Kolejowy	Al. Dworcowa	Al. Kolejowa	przypominanie
72	27	23	przypominanie
Łańcut	Sanok	Mielec	przypominanie
woj. podkarpackie	woj. małopolskie	woj. lubelskie	przypominanie
Pamięć [Wynik 0-5]:			
WYNIKI			
Uwaga			/18
Pamięć			/26
Fluencja			/14
Język			/26
Funkcje wzrokowo-przestrzenne			/16
Wynik ogólny ACE-III			/100
Wynik ogólny M-ACE (na podst. zacięniowanych pól)			/30