Леките когнитивни нарушения при болестта на Хънтингтон

М. Петрова, И. Петрова, Я. Желев, К. Стоянова, О. Григорова и Л. Трайков
Клиника по неврология, УМБАЛ "Александровска", Медицински университет – София

Mild cognitive impairment of Huntington disease

M. Petrova, I. Petrova, Ya. Zhelev, K. Stoyanova, O. Grigorova and L. Traykov
Clinic of Neurology, University Hospital "Alexandrovska", MU – Sofia

Резюме:

Болестта на Хънтингтон (БХ) е автозомно-доминантно невродегенеративно заболяване, клинично характеризиращо се с прогресивни неволеви движения, психиатрични и когнитивни нарушения. Нарушената себеосъзнатост на пациентите с БХ по отношение на нарушенията им в поведенческия и емоционален контрол и ежедневните активности се асоциира с глобалната когниция и дефицитите в екзекутивните функции и паметта. При все това обаче специфичният профил на леките когнитивни нарушения (ЛКН) и връзката между тях и другите клинични черти на болестта на Хънтингтон (БХ-ЛКН) не са напълно изяснени. Целта на това проучване е детайлно изследване на клиничните и когнитивните функции при пациенти с БХ-ЛКН с оглед определяне на когнитивния профил на БХ-ЛКН и връзките между когнитивните нарушения и други клинични аспекти на заболяването. Ние изследвахме 19 пациенти с БХ-ЛКН и 20 здрави контроли. При всички пациенти е проведена подробна невропсихологична и клинична оценка. В сравнение с контролите БХ-ЛКН пациентите в настоящото проучване показват значим дефицит в непосредственото и отдалечено свободно и общо припомняне на FCSRT, цифров обхват, TMTA, TMTB, MCST, Stroop test и вербална флуентност. В допълнение при пациентите с БХ-ЛКН се наблюдава тенденция към значима корелация между резултатите от моторната подскала на UHDRS и резултатите на фонемна вербална флуентност и Stroop тест част 1. Резултатите от нашето проучване сочат недвусмислено голямото значение на невропсихологичното изследване в диагностичния процес на БХ-ЛКН, дори в началните стадии на заболяването. Възможно най-ранното диагностициране на заболяването е важно в светлината на развитие на все повече нови стратегии в терапията на това заболяване и особено предвид наличието на асоциация между нарушената себеосъзнатост при тези пациенти и дефицитите в екзекутивните функции и паметта.

Ключови думи: диагноза, когнитивни нарушения, болест на Хънтингтон

Адрес за кореспонденция: *Д-р М. Петрова, Клиника по неврология, УМБАЛ "Александровска", бул. "Св. Г. Софийски" № 1, 1431 София, тел: 02 92 30 468, e-mail: dr.mpetrova@mail.bg*

Summary:

Huntington's disease (HD) is an autosomal dominant neurodegenerative disorder clinically characterized by progressive involuntary movements, psychiatric disturbances and cognitive impairment. Impaired self-awareness of cognitive, emotional and functional abilities in HD patients is associated with global cognition and deficits in executive functioning and memory. However, the specific profile of mild cognitive impairment (MCI) and the relationships between MCI and other clinical features of Huntington's disease (HD-MCI) are not fully established. The aim of this study was to examine in detail the clinical and cognitive functions in HD-MCI patients in order to define the cognitive profile of HD-MCI and its relationship to other clinical aspects. We investigated 19 patients with HD-MCI and 20 controls. All subjects underwent a comprehensive neuropsychological and clinical assessment. Relative to controls, HD-MCI group showed significant deficits on immediate and delayed free and total recall of the Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT), digit span, TMTA, TMTB, MCST, Stroop test and verbal fluency. In addition, motor subscale of UHDRS showed tendency for significant correlation with phonemic fluency and Stroop test part 1. In conclusion, our study demonstrates unambiguously the important role of the detailed neuropsychological examination in the diagnosis of HD-MCI,

even in earlier stages of the disease. This ability of early diagnostics is very important having in mind the new therapeutical strategies for treatment of the disease and also the association between the impaired self-awareness and the deficiency of executive functions and memory.

Key words: diagnosis, mild cognitive impairment, Huntington disease

Address for correspondence: *M. Petrova, M. D., Clinic of Neurology, University Hospital "Alexandrovska", 1 Sv. G. Sofiyski Blvd., Sofia, Bg – 1431, tel. +359 2 92 30 468, e-mail: dr.mpetrova@mail.bg*

Болестта на Хънтингтон (БХ) е автозомно-доминантно невродегенеративно заболяване, клинично характеризиращо се с прогресивни неволеви движения, психиатрични и когнитивни нарушения. Диагнозата болест на Хънтингтон се поставя на базата на неврологичното изследване, при което се установява недвусмислена клинична изява на екстрапирамиден синдром при пациент с позитивен генетичен тест за БХ или позитивна фамилна анамнеза за заболяването. За лицата с позитивен генетичен тест за БХ, но без развитие на значими моторни белези, се приема, че са в предклиничен стадий на БХ [1, 2]. Въпреки че клиничната диагноза на БХ се базира на изявата на моторните абнормности, то през последните години по няколко причини значително нараства вниманието върху когнитивните и психиатрични нарушения. Първо, проучвания, целящи установяването на най-инвалидизиращите аспекти на БХ подчертават, че когнитивните и психиатричните промени се асоциират с най-значимо функционално влошаване и по-голяма вероятност пациентът да бъде настанен в хоспис [3. 4]. Второ, когнитивните и психиатричните нарушения при БХ са наблюдавани при лица 15 години преди развитието на двигателните нарушения, т.е. преди поставянето на клиничната диагноза [2]. Трето, тези нарушения показват значима асоциация със свързаната със заболяването специфична дегенерация на главен мозък, установена чрез МРТ [5, 6]. Затова все повече проучвания се провеждат в насока установяването на валидни и сигурни инструменти за изследване на когницията предимно в предклиничния и ранния клиничен стадий на заболяването с оглед бъдещото им използване като маркери за оценка на когницията при клинични проучвания в областта, както и с оглед коректна диагноза и терапия на пациентите.

През последните години все по-голяма популярност добива диагностицирането на леко когнитивно нарушение (ЛКН) при БХ [7]. ЛКН е преходен стадий между нормална когниция и деменция [8]. При пациентите с БХ появата на ЛКН се асоциира с развитието на клинично изявена БХ [9] и по-бърза прогресия на заболяването. При все това обаче профилът на леките когнитивни нарушения при БХ не е напълно изяснен и се наблюдават противоречия [10, 11]. По отношение на влиянието на други клинични фактори върху когнитивните функции при тези болни се установява, че наличието на апатия, но не и на депресия, се свързва със задълбочаване на когнитивния дефицит [12]. Влиянието на моторните нарушения върху когнитивните нарушения не е напълно изяснено.

Целта на нашето проучване е прецизиране профила на лекото когнитивно нарушение при болест на Хънтингтон и установяване на клинични фактори, които биха могли да са свързани с развитието на леките когнитивни нарушения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Лицата в проучването са подбирани сред амбулаторно болни, консултирани в Клиниката по неврология, УМБАЛ "Александровска", с двигателни нарушения със/без когнитивни оплаквания, също така и сред хоспитализирани болни, постъпили за диагностично уточняване и лечение. Проучването е проведено при 19 БХ-ЛКН пациенти и 20 контролни лица.

При поставяне на диагнозата се прилагат подробна анамнеза, соматичен и неврологичен преглед, лабораторни и невроизобразяващи (КТ/МРТ) изследвания, както и генетично верифициране (при 55%). Скрининговите скали Mini Mental State (MMS), Mini Mental Parkinson (MMP) и Dementia Rating Scale (DRS) са използвани за оценка на общия когнитивен капацитет.

Болните с БХ-ЛКН са в първи стадий на заболяването с MMSE ≥ 24 и отговарят на критериите за ЛКН, като в последна точка е прибавено, че тези пациенти не страдат от друго неврологично, психиатрично или соматично заболяване освен БХ. Допълнителни данни за субективни нарушения в която и да е област на когницията са подкрепящи за диагнозата, но не и задължителни.

Данните от невропсихологичните тестове на болните са сравнени с тези на контролна група, съставена от 20 клинично здрави лица, които отговарят по възраст и образователен ценз на пациентите. Те не съобщават данни, нито имат симптоми за каквито и да е психиатрични или неврологични заболявания и скрининговото невроп-

сихологично изследване не показва нарушения на когнитивните им функции.

Когнитивните функции при пациентите и при групата здрави контроли са изследвани с подробна невропсихологична батерия, съставена от тестове и съкратени версии на широко използвани невропсихологични методики. Паметта е изследвана с Digit Span (forward) за оценка на краткосрочна вербална памет, както и с Buschke Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) за оценка на вербална епизодична памет чрез изследване на свободното припомняне, общото (свободно и улеснено) припомняне и разпознаването. Вниманието и екзекутивните функции са изследвани с Trail Making Test – A (TMT-A) и B (TMT-B), Modified Card Sorting Test (MCST), digit span backward и Stroop Test. Речта е изследвана с кратка версия на Boston Naming Test (BNT) и с Вербална флуентност (категориална и литерална). В проучването са използвани тест за изследване на конструктивен праксис – конструктивния субтест от CERAD батерията и за зрително-пространствените функции – Clock Drawing Test (CDT).

Тежестта на моторните симптоми при пациентите се оценява чрез Unified Huntington's disease rating scale (UHDRS).

Разликите между групите във възраст, образование, резултати от MMSE, MMP, DRS и невропсихологичните тестове са оценявани с помощта на nonpair t-test, като за значима се приема разлика при $p < 0,01$. Връзката между възраст, образователен ценз, продължителност на заболяването и тежест на моторните прояви и значимия спад в невропсихологичните тестове при БХ-ЛКН се оценява с помощта на Pearson correlation.

Демографските характеристики, както и данните от скалите за общо когнитивно функциониране на групата пациенти и контролните лица, са представени в табл 1.

Таблица 1. Клинични характеристики на БХ-ЛКН пациентите и контролните лица

Характеристики	БХ-ЛКН (n = 19)	Контроли (n = 20)
Възраст	52,3 (7,0)	55,7 (2,0)
Образование	14,0 (2,4)	14,6 (2,6)
Продължителност на заболяването	3,6 (2,6)	NA
MMSE	26,6 (1,9)	29,3 (0,7)*
MMP	23,9 (4,1)	29,9 (1,3)*
DRS	113,9 (35,4)	141,3 (1,6)
UHDRS Motor score	26,9 (9,6)	NA

Данните са средно аритметични ± SD. MMSE = Mini Mental State Examination; MMP = Mini Mental Parkinson; DRS = Mattis Dementia Rating Scale; UHDRS – Unified Huntington's disease rating scale; * = $p < 0.01$;

Резултатите от проведения t-test не показват значими разлики между групите по отношение на възрастта и образователния ценз. При тестовете за обща когнитивна оценка се установяват значимо по-ниски резултати при пациентите с БХ-ЛКН в MMSE и MMP.

Резултати

Резултатите от невропсихологичното изследване на внимание и екзекутивни функции при групите са представени в табл. 2.

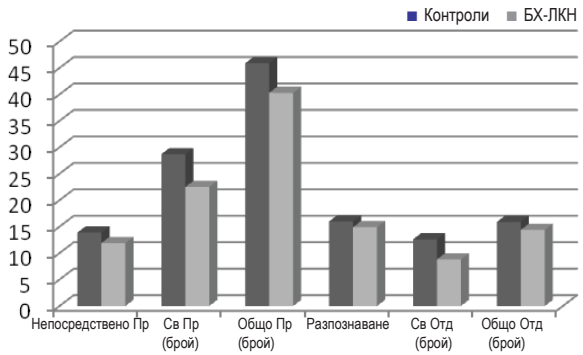
Таблица 2. Резултати от невропсихологичните тестове за внимание и екзекутивни функции

	Контроли	БХ-ЛКН
Digit span (forward)	6,1 (1,0)*	5,1 (0,8)
Digit span (backward)	5,0 (0.9)*	3,0 (1,1)
TMT-A	39,8 (11,6)*	119,1 (78,5)
TMT-B	90,8 (24,8)*	285,4 (94,3)
MCST	6,0 (0,0)*	4.0 (1,9)
P%	30,8 (35,7)	43,9 (31,9)
Stroop test 1	85,7 (10,3)*	54,8 (19,9)
Stroop test 3	38,4 (4,4)*	18,0 (11,6)

Данните са средно аритметични ± SD. * – $p \leq 0,001$; TMT = Trail Making test; MCST = Modified Card Sorting Test

Анализът на данните показва значимо по-ниски резултати във всички тестове за оценка на внимание и екзекутивни функции при пациентите с БХ-ЛКН в сравнение със здравите контроли.

При изследване на вербалната епизодична памет (фиг. 1) nonpair t-test показва значително по-ниски резултати както в непосредственото (свободно и общо), така и в отдалеченото свободно припомняне при пациенти с БХ-ЛКН в сравнение с контролните лица. При разпознаването не се установява значима разлика между двете групи.



Данните са средно аритметични ± SD. Непосредствено Пр = непосредствено припомняне; Св Пр = свободно припомняне; Общо Пр = общо припомняне; Св Отд = свободно отдалечено припомняне; Общо Отд = общо отдалечено припомняне

Фиг. 1. Резултати от изпълнението на FCSRT (Free and Cued Selective Reminding Test)

Резултатите от невропсихологичното изследване на реч и зрително-пространствени/конструктивни умения при двете групи са представени в табл. 3.

Таблица 3. Резултати от тестовете за реч и зрително-пространствени/конструктивни умения

	Контроли	**БХ-ЛКН**
BNT	14,8 (0,4)	13,3 (1,8)
Категориална флуентност	23,0 (4,6)*	12,0 (5,7)
Литерална флуентност	14,2 (3,0)*	6,2 (4,4)
Конструиране	9.9 (0,7)	8,7 (1,5)
Пентагон	6,0 (0.0)	4,8 (1,3)
CDT	9.7 (0.5)	7,9 (3,0)

Данните са средно аритметични ± SD. * – $p \leq 0.01$; BNT = Boston Naming Test, CDT = Clock Drawing Test

По отношение на теста за назоваване (BNT) анализът на данните не показва значими разлики между пациентите с БХ-ЛКН и контролните лица. При категориалната и литералната вербална флуентност пациентите с БХ-ЛКН показват значимо по-ниски резултати от тези на контролните лица. По отношение на тестовете за оценка на зрително-пространствените и конструктивни умения пациентите с БХ-ЛКН показват сравними резултати с тези на контролните лица.

Данните от Pearson correlation показват тенденция към значима корелация между моторната подскала на UHDRS с фонемната вербална флуентност ($p = 0.028$) и Stroop test част 1 ($p = 0.048$). Продължителността на заболяването не показва значими корелации с нито един от изследваните когнитивни тестове.

Обсъждане

Основните резултати от проведеното проучване сочат, че изследваните от нас пациенти с БХ-ЛКН демонстрират невропсихологичен профил, който съчетава дефицити във внимание, екзекутивни функции и епизодична памет. В допълнение тежестта на моторните прояви показва тенденция за корелация с два от тестовете за изследване на внимание и екзекутивни функции при тези пациенти.

В настоящото проучване пациентите с БХ-ЛКН показват водещи нарушения в областите на внимание и екзекутивни функции. При тестовете за изследване на езиковите умения се наблюдава също така дефицит в задачите за вербална флуентност (категориалната и литералната), в които се приема да е въвлечен значим екзекутивен компонент, но не и в назоваването, когнитивна функция с относително ниско екзекутивно натоварване [13]. Нарушения във вниманието се установяват и в редица други проучвания както при пациенти с клинично изявена БХ [14], така и при лица в предклиничен стадий на заболяването [15]. Резултати от наскоро проведено изследване насочват, че нарушенията във вниманието при пациентите с БХ биха могли да се дължат на неспособността на тези пациенти да автоматизират изпълнението на задачите, която води до отклоняване на когнитивните ресурси към задачи, които обикновено са автоматизирани при здрави хора [16].

В допълнение на изразения дефицит в екзекутивните функции при БХ-ЛКН в това проучване установяваме също така тенденция за корелация между тежестта на моторните прояви и нарушенията в някои тестове за екзекутивни функции. Редица проучвания също показват, че пациентите с БХ имат нарушения в изпълнението на тестове за екзекутивни функции, като Trail Making Test [17], Wisconsin Card Sorting Test [18], Stroop Color Word Test [19] и вербална флуентност [20]. Интерес предизвиква проучването на O'Rourke и кол., които подробно разглеждат изпълнението на Trail Making Test (TMT) при 767 лица с предклиничен стадий на БХ с оглед определяне на влиянието на моторните и психиатричните промени върху TMT резултатите. Резултатите показват, че моторните симптоми макар и слабо засягат изпълнението на TMT-A, докато психиатричните симптоми не засягат изпълнението на нито една от двете части на TMT.

В настоящото проучване също така се очертава и значителен дефицит в тестовете, оценяващи краткосрочната и дългосрочната вербална епизодична памет. Пациентите с БХ-ЛКН показват съществено нарушение в свободното припомняне, съчетано с по-добро улеснено припомняне и съхранено разпознаване. Този профил на паметовите нарушения показва, че нарушенията в епизодичната памет при БХ-ЛКН са свързани основно с нарушения в извличането на нова информация при относително съхранение на кодирането.

Редица проучвания през последните години посочват, че влошаване в екзекутивните функции и паметта е свързано с по-бързата клинична изява на заболяването [2, 20]. Проследяването на пациенти с клинично изявена БХ показва от своя страна, че прогресията на заболяването корелира предимно с влошаване в паметта [22, 23].

Подчертаното нарушение в екзекутивните функции в ранен стадий на заболяването се свързва с фронтостриатална патология, което се потвърждава от редица структурни и функционални невроизобразяващи изследвания [24]. В най-ранния стадий се предполага, че патологичният процес започва от дорзалната част на nucleus caudatus, който участва във връзките с префронталната кора, като впоследствие процесът обхва-

ща постепенно цялата фронтостриатална система [25]. Установява се също така при voxel-based морфометрично проучване [26], че при пациенти, при които е налице изразен дизекзекутивен синдром, сигналните промени обхващат целия стриатум, докато при тези с по-слабо изразени невропсихологични нарушения са и по-слаби сигналните промени в стриатума.

Тези данни предполагат, че атрофията на стриатума е в основата на нарушените коровоподкорови връзки в ранните стадии на заболяването и играе важна роля не само в нарушения моторен контрол, но и в екзекутивните дисфункции [27]. В допълнение някои автори установяват и редукция в екстрастриаталната сива материя, обхващаща предимно дорзалната част на инсулата двустранно [26].

В заключение, резултатите от нашето проучване сочат недвусмислено голямото значение на невропсихологичното изследване в диагностичния процес на БХ-ЛКН, дори в началните стадии на заболяването. Като цяло способността за възможно най-ранно диагностициране на заболяването е важна в светлината на развитие на все повече нови стратегии в терапията на това заболяване и особено предвид наличието на асоциация между нарушената себеосъзнатост при тези пациенти и дефицитите в екзекутивните функции и паметта [28].

Библиография

1. P a u l s e n , J. S. Cognitive impairment in Huntington disease: diagnosis and treatment. – Curr. Neurol. Neurosci. Rep., 11, 2011, № 5, 474-483.
2. P a u l s e n , J. S. et al. Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: the Predict-HD study. – J. Neurol. Neurosurg. Psych., 79, 2008, № 8, 874-880.
3. N e h l , C. et J. S. Paulsen. Huntington Study Group. Cognitive and psychiatric aspects of Huntington disease contribute to functional capacity. – J. Nerv. Ment. Dis., 192, 2004, № 1, 72-74.
4. W i l l i a m s , J. K. et al. Development of the Huntington disease family concerns and strategies survey from focus group data. – J. Nurs. Meas., 18, 2010, № 2, 83-99.
5. A y l w a r d , E. H. et al. Longitudinal change in regional brain volumes in prodromal Huntington disease. – J. Neurol. Neurosurg. Psych., 82, 2011, 405-410.
6. N o p o u l o s , P. C. et al. Smaller intracranial volume in prodromal Huntington's disease: evidence for abnormal neurodevelopment. – Brain, 134, 2011, Pt 1, 137-142.
7. P e t e r s e n , R. C. Conversion. – Neurology, 67, 2006, № 9, Suppl. 3, S12-S13.
8. P e t e r s e n , R. C. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. – Arch. Neurol., 56, 1999, 303-308.
9. D u f f , K. et al. PREDICT-HD Investigators and Coordinators of the Huntington Study Group. Mild cognitive impairment in prediagnosed Huntington disease. – Neurology, 75, 2010, № 6, 500-507.
10. M o n t o y a , A. et al. Episodic memory impairment in Huntington's disease: A meta-analysis. – Neuropsychologia, 44, 2006, 1984-1994;
11. V e r n y , C. et al. Cognitive changes in asymptomatic carriers of the Huntington disease mutation gene. – Eur. J. Neurol., 14, 2007, 1344-1350.
12. B a u d i c , S. et al. Cognitive impairment related to apathy in early Huntington's disease. – Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 21, 2006, 316-321.
13. H o d g e s , J. R. et K. Patterson. Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer's disease? Neuroanatomical and diagnostic implications. – Neuropsychologia, 33, 1995, 441-459.
14. M o n t o y a , A. et al. Brain imaging and cognitive dysfunctions in Huntington's disease. – J. Psych. Neurosci., 31, 2006, № 1, 21-29.
15. N e h l , C. et al. Effects of depression on working memory in presymptomatic Huntington's disease. – J. Neuropsych. Clin. Neurosci., 13, 2001, № 3, 342-346.
16. T h o m p s o n , J. C. et al. Automaticity and attention in Huntington's disease: when two hands are not better than one. – Neuropsychologia, 48, 2010, № 1, 171-178.
17. O ' R o u r k e , J. J. et al. The Trail Making Test in prodromal Huntington disease: Contributions of disease progression to test performance. – J. Clin. Exp. Neuropsychol., 33, 2011, № 5, 567-579.
18. B r a n d t, J. et al. Neuropsychological deficits in Huntington's disease gene carriers and correlates of early "conversion". – J. Neuropsych. Clin. Neurosci., 20, 2008, № 4, 466-472.
19. B e g l i n g e r , L. J. et al. White matter volume and cognitive dysfunction in early Huntington's disease. – Cogn. Behav. Neurol., 18, 2005, № 2, 102-107.
20. H a r t , E. P. et al. Cognition in Huntington's disease in manifest, premanifest and converting gene carriers over ten years. – J. Huntingtons Dis., 2, 2013, № 2, 137-147.
21. H a r t , E. et al. Seven-year clinical follow-up of premanifest carriers of Huntington's disease. – PLoS Curr., 3, 2011, RRN1288.
22. L e m i e r e , J. et al. Cognitive changes in patients with Huntington's disease (HD) and asymptomatic carriers of the HD mutation – a longitudinal follow-up study. – J. Neurol., 251, 2004, 935-942.
23. A u d e n a e r t , K. et al. Verbal fluency as a prefrontal activation probe: a validation study using 99mTc-ECD brain SPET. – Eur. J. Nucl. Med., 27, 2000, 1800-1808.
24. H e d r e e n , J. C. et S. E. Folstein. Early loss of neostriatal striosome neurons in Huntington's disease. – J. Neuropathol. Exp. Neurol., 54, 1995, 105-120.
25. P e i n e m a n n , A. et al. Executive dysfunction in early stages of Huntington's disease is associated with striatal and insular atrophy: a neuropsychological and voxel-based morphometric study. – J. Neurol. Sci., 239, 2005, 11-19.
26. K a s s u b e k , J. et al. Thalamic atrophy in Huntington's disease co-varies with cognitive performance: a morphometric MRI analysis. – Cereb. Cortex, 15, 2005, 846-853.
27. H o t h , K. et al. Patients with Huntington's disease have impaired awareness of cognitive, emotional, and functional abilities. – J. Clin. Exp. Neuropsychol., 29, 2007, 365-376.

Постъпила за печат на 27 октомври 2014 г.