

Specyfika uczenia się materiału słownego, wzrokowo-przestrzennego oraz proceduralnego w wariacie Richardsona postępującego porażenia ponadjądrowego w porównaniu z chorobą Parkinsona

The pattern of verbal, visuospatial and procedural learning in Richardson variant of progressive supranuclear palsy in comparison to Parkinson's disease

Emilia J. Sitek^{1,2}, Dariusz Wieczorek³, Agnieszka Konkel^{1,2},
Magda Dąbrowska¹, Jarosław Sławek^{1,2}

¹ Oddział Neurologii Szpitala Specjalistycznego św. Wojciecha w Gdańsku

² Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego GUM

³ Katedra i Klinika Rehabilitacji GUM

Summary

Aim. Progressive supranuclear palsy (PSP) is regarded either within spectrum of atypical parkinsonian syndromes or frontotemporal lobar degeneration. We compared the verbal, visuospatial and procedural learning profiles in patients with PSP and Parkinson's disease (PD). Furthermore, the relationship between executive factors (initiation and inhibition) and learning outcomes was analyzed.

Methods. Thirty-three patients with the clinical diagnosis of PSP-Richardson's syndrome (PSP-RS), 39 patients with PD and 29 age – and education – matched controls were administered Mini-Mental State Examination (MMSE), phonemic and semantic fluency tasks, Auditory Verbal Learning Test (AVLT), Visual Learning and Memory Test for Neuropsychological Assessment by Lamberti and Weidlich (Diagnosticum für Cerebralschädigung, DCS), Tower of Toronto (ToT) and two motor sequencing tasks. Patients with PSP-RS and PD were matched in terms of MMSE scores and mood.

Results. Performance on DCS was lower in PSP-RS than in PD. AVLT delayed recall was better in PSP-RS than PD. Motor sequencing task did not differentiate between patients.

Scores on AVLT correlated positively with phonemic fluency scores in both PSP-RS and PD. ToT rule violation scores were negatively associated with DCS performance in PSP-RS and PD as well as with AVLT performance in PD.

Conclusions. Global memory performance is relatively similar in PSP-RS and PD. Executive factors (initiation and inhibition) are closely related to memory performance in PSP-RS and PD. Visuospatial learning impairment in PSP-RS is possibly linked to impulsivity and failure to inhibit automatic responses.

Słowa kluczowe: funkcje wykonawcze, pamięć, postępujące porażenie nadjądrowe

Key words: executive functions, memory, progressive supranuclear palsy

Wstęp

Od 1974 roku postępujące porażenie nadjądrowe (progressive supranuclear palsy – PSP) było pierwowzorem otępienia podkorowego [1–3]. Obecnie w obrębie spektrum schorzeń wcześniej rozpoznawanych jako PSP wyodrębniono szereg odrębnych zespołów chorobowych: pierwotnie opisany zespół Richardsons (PSP-Richardson syndrome – PSP-RS), PSP-parkinsonizm (PSP with parkinsonizm – PSP-P), czystą akinezję z przymrożeniami chodu (PSP-pure akinesia with gait freezing – PSP-PAGF), wariant z postępującą apraksją mowy przechodzący w postępującą niepełną afazję (PSP-progressive non-fluent aphasia – PSP-PNFA) oraz mieszaną postać zespołu korowo-podstawnego z cechami klinicznymi i/lub obecnością patologii charakterystycznej dla PSP (PSP-corticobasal syndrome – PSP-CBS) [4, 5]. Różnicowania pomiędzy tymi zespołami dokonuje się, oceniając profil zaburzeń ruchowych, poznawczych, zaburzeń językowych i zmian w zachowaniu. Niejednorodność kliniczną w obrębie spektrum PSP potwierdzają dane neuropatologiczne [6].

Do najbardziej charakterystycznych objawów ruchowych PSP należą: porażenie spojzenia (głównie w osi pionowej, zwłaszcza podczas patrzenia w dół), wczesne zaburzenia stabilności postawy i upadki, sztywność osiowa, obustronna i symetryczna bradykinezja, przy czym objawy te nie zmniejszają się po zastosowaniu leczenia lewodopą [1]. W profilu neuropsychologicznym PDP-RS dominują dysfunkcje wykonawcze [7], objawiające się trudnościami w inicjacji działania, w przełączaniu się między działaniami oraz problemami z hamowaniem. W sferze zachowania główne objawy obejmują apatię, depresję i zaburzenia snu, którym towarzyszą drażliwość, rozhamowanie i zaburzenia jedzenia [8]. Jako że wyniki badań neuropsychologicznych [9], neuropsychiatrycznych [8, 10], a także neuroradiologicznych [9] w coraz większym stopniu wykazują częściową spójność objawów PSP i behawioralnego wariantu otępienia czołowo-skroniowego (behavioral variant of frontotemporal dementia – bvFTD), PSP-RS może być rozpatrywany jako zespół wchodzący w obręb szerszej kategorii zwyrodnień czołowo-skroniowych [11].

Z racji tego, iż PSP uznawano pierwotnie jako atypowy zespół parkinsonowski, w pracy tej analizowane są głównie różnice pomiędzy PSP-RS i idiopatyczną chorobą Parkinsona (Parkinson's disease – PD) dotyczące przede wszystkim procesów pamięci. Zarówno PSP, jak i PD cechuje wolniejsze niż w normie uczenie się nowego materiału, czemu towarzyszą zaburzenia samodzielnego, lecz nie kierowanego wydobycia mate-

riału z pamięci [12, 13]. Testy badające funkcje wykonawcze (fluencja słowna, testy sortowania, test FAB (Frontal Assessment Battery)) i testy badające uwagę wzrokową (Test Łączenia Punktów – część A) wskazywano jako te, które najlepiej różnicują pomiędzy PD i PSP [12].

Zarówno w PSP, jak i w PD obserwuje się obniżenie sprawności uczenia się deklaratywnego (dotyczy to materiału werbalnego i przestrzennego) [13, 14], jednakże nie ma w chwili obecnej badań, w których w sposób wieloaspektowy porównywano by profil zaburzeń pamięci w PSP-RS i PD, uwzględniając uczenie się materiału werbalnego, wzrokowo-przestrzennego oraz uczenie się proceduralne (dotyczące procedur motorycznych lub poznawczych). W obecnej pracy ocenione są ewentualne różnice profilu tych funkcji poznawczych w obu wymienionych schorzeniach. Dodatkowo przeanalizowano wpływ wybranego aspektu funkcji wykonawczych, czyli relacji między procesami inicjowania i hamowania, na czynności uczenia się w PSP-RS i PD. Odmienny wzorzec związku pomiędzy funkcjami wykonawczymi a pamięcią w tych schorzeniach mógłby być pośrednim dowodem wskazującym na większe podobieństwo PSP i bvFTD.

Material

W badaniu wzięło udział 33 pacjentów z klinicznym rozpoznaniem PSP-RS (23 z prawdopodobnym i 10 z możliwym PSP-RS) zgodnie z kryteriami zaproponowanymi w pracy Litvan i wsp. [1] oraz 39 pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona według kryteriów United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank [15]. Ponadto przebadano 29 osób tworzących grupę kontrolną, dobranych pod względem wieku, płci i wykształcenia, z wynikiem ≥ 27 w Mini-Mental State Examination (MMSE) (tab. 1). U pacjentów wykonywano badania neurologiczne, neuropsychologiczne i neuroradiologiczne w celu wykluczenia innych schorzeń (rezonans magnetyczny (MRI) lub tomografię komputerową głowy, jeśli były przeciwwskazania do MRI). Pacjentów z PSP-RS i PD dobierano też na podstawie podobnego nasilenia globalnych zaburzeń funkcji poznawczych (niespecyficznych dla obu schorzeń), ocenianych przez MMSE oraz na podstawie nasilenia zaburzeń nastroju (Kwestionariusz Depresji Becka; Beck Depression Inventory – BDI). Obie grupy pacjentów miały większe nasilenie zaburzeń nastroju niż grupa kontrolna. Grupa z PSP-RS obejmowała pacjentów badanych w warunkach ambulatoryjnych oraz podczas hospitalizacji, zaś pacjentów z PD badano w warunkach ambulatoryjnych tylko w fazie „on”. Udział pacjentów w badaniu oraz protokół badania zostały zaaprobowane przez Komisję Bioetyczną Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Metody

Badania neurologiczne wykonywał neurolog specjalizujący się w leczeniu chorób układu pozapiramidowego (JS), badania neuropsychologiczne wykonywał specjalista

neuropsycholog (EJS lub DW). Kilku pacjentów kwalifikowano do badania przed stworzeniem skali szacunkowej nasilenia PSP autorstwa Golbe [16] oraz przed sformułowaniem przez Emre i wsp. kryteriów rozpoznania otępienia w chorobie Parkinsona [17] i z tego powodu nie było możliwości zastosowania ich w tej pracy. MMSE użyto jako metody przesiewowej oceny funkcji poznawczych, a dwie próby fluencji słownej zastosowano w celu orientacyjnej oceny funkcji wykonawczych: oceniono fluencję fonemiczną (słowa na literę „K”/60 sek.) oraz semantyczną (zwierzęta/60 sek.) [18–20]. BDI został wykorzystany do oceny nastroju [18]. Uczenie się materiału werbalnego badano przy użyciu testu uczenia się 15 słów (Auditory Verbal Learning Test – AVLT), stosując 5 prób odtwarzania bezpośredniego, próbę bezpośredniego rozpoznania i odtwarzania odroczonego. Uczenie się materiału wzrokowo-przestrzennego oceniono przy użyciu zmodyfikowanej wersji testu uczenia się materiału wzrokowego Lambertiego i Weidlicha (Diagnosticum für Cerebralschädigung – DCS) [18]. Aby umożliwić bezpośrednie porównanie wyników DCS z wynikami AVLT, poza 6 próbami odtwarzania bezpośredniego do testu dodano próbę bezpośredniego rozpoznania oraz odroczonego odtwarzania. Ponadto do oceny błędów nie zaliczono błędów rotacji, po to aby wyniki badania oddawały raczej fakt przechowywania w pamięci bodźca wzrokowego, a nie jego przestrzennej lokalizacji, jako że funkcje te mogą być zaburzone niezależnie od siebie i spowodowane uszkodzeniami o odmiernej lokalizacji [19, 21]. Aby lepiej porównać wyniki testów AVLT i DUM, w obu próbach zastosowano procentowy wskaźnik odtwarzania wcześniej wyuczonego materiału (średnią dwóch najlepszych wyników odtwarzania bezpośredniego dzielono przez wynik odtwarzania odroczonego i mnożono przez 100%).

Uczenie się proceduralne oceniano przy użyciu dwóch zadań. Po pierwsze uczenie się procedury poznawczej badano przy użyciu próby Tower of Toronto (ToT) [22]. W tym teście wieży, opisanym szczegółowo przez Saint-Cyr i wsp. [22], badany ma za zadanie rozwiązać problem próbny wymagający 7 poprawnych posunięć przy użyciu 3 krążków, następnie zaś w części właściwej testu rozwiązuje problem wymagający 15 posunięć przy użyciu 4 krążków (czarnego, czerwonego, żółtego i białego). Należy przestrzegać dwóch zasad: (1) za jednym razem można przełożyć tylko jeden krążek, (2) ciemniejszy krążek nie może być położony na jaśniejszym. Łącznie badany wykonuje 5 razy zadanie próbne i dwukrotnie, w odstępie 90 minut, wykonuje 5 prób z części właściwej testu. Mniejsza liczba ruchów w drugiej części testu w porównaniu z częścią pierwszą wskazuje na lepszą sprawność uczenia się procedury poznawczej. Poza wskaźnikiem uczenia się proceduralnego (różnica średniej liczby ruchów z pierwszego i drugiego zadania części właściwej testu) obliczano wskaźnik planowania ToT oraz wskaźnik częstości przekroczeń zasad (proporcja liczby przekroczeń zasad do liczby posunięć). Zgodnie z oryginalną instrukcją próbę przerywano, jeśli badany nie był w stanie rozwiązać zadania próbnego. Ponadto przerywano ją z powodu zmęczenia lub frustracji spowodowanej niepowodzeniem w wykonaniu testu.

Po drugie oceniano uczenie się procedury motorycznej przy użyciu próby łurioskiej obejmującej dwa zadania, w których badany uczył się sekwencji trzech ruchów.

Każde z zadań przebiegało w trzech fazach: (1) pięciokrotna demonstracja sekwencji ruchów przez badającego, (2) wspólne wykonanie pięciu sekwencji z badającym (3) samodzielne wykonanie pięciu sekwencji – ta faza była punktowana, przyznawano jeden punkt za każdą poprawną sekwencję. W każdej próbie można było otrzymać od 0 do 5 punktów, łącznie 0–10.

Badanie neuropsychologiczne obejmowało zwykle 2–3 spotkania trwające od 60 do 120 minut zależnie od możliwości pacjenta. Najbardziej obciążające próby, czyli testy ToT i DCS, wykonywano w grupach pacjentów podczas osobnych spotkań.

Statystyczna analiza wyników

Obliczenia statystyczne wykonywano przy użyciu pakietu STATISTICA 12. Normalność rozkładu oceniano testem Shapiro–Wilka. Dane o rozkładzie normalnym analizowano za pomocą jednoczynnikowej ANOVA, dane o rozkładzie odbiegającym od normalnego były poddane analizie przy użyciu statystyki H Kruskala–Wallisa, będącej nieparametrycznym odpowiednikiem jednoczynnikowej ANOVA, zaś analiz post-hoc dokonywano przy użyciu testu Dunna. Różnice rozkładów danych jakościowych badano testem χ^2 . Analizę korelacji wykonano przy użyciu współczynnika korelacji rang Spearmana. Za istotne uznawano wyniki na poziomie istotności $p < 0,05$.

Tabela 1. Dane demograficzne i kliniczne

	PSP-RS n = 33 średnia \pm SD / mediana (zakres)	PD n = 39 średnia \pm SD / mediana (zakres)	grupa kontrolna n = 29 średnia \pm SD / mediana (zakres)	p
Dane demograficzne				
wiek	67 \pm 9	68 \pm 8	71 \pm 11	0,757; n.i. †
liczba lat nauki	13 \pm 3	12 \pm 4	11 \pm 4	0,219; n.i. †
pleć K:M	21:20	25:14	15:14	0,351; n.i. ‡
Dane kliniczne				
czas trwania choroby	3 (1 + 5)	10 (2 + 20)	—	NO
MMSE	25 (19 + 30)*	27 (12 + 30)*	29 (27 + 30)	< 0,001 §
BDI	16 (1 + 48)*	17,5 (1 + 44)*	8 (3 + 32)	< 0,001 §
fluencja fonologiczna – K	6 (2–21)*	8 (3 + 21)*	13 (4 + 25)	< 0,001 §
fluencja semantyczna – zwierzęta/60 sec.	11 (4–27)*	16 (4 + 36)	18 (9 + 32)	0,001 §

Uwagi: NO – nie oceniano; BDI – Kwestionariusz Depresji Becka; MMSE – Mini-Mental State Examination; n.i. – nieistotne statystycznie. † – różnice oceniono za pomocą jednoczynnikowego testu ANOVA ‡ – różnice oceniono za pomocą testu χ^2 § – różnice oceniono za pomocą statystyki H Kruskala–Wallisa i testów post-hoc * istotna różnica w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,05$)

Wyniki

Uczenie się materiału werbalnego

Zarówno pacjenci z PSP-RS, jak i PD odtwarzali mniej słów niż osoby z grupy kontrolnej w większości prób uczenia się. Jednakże tylko badani z PD ujawniali większe trudności w odroczonej odtwarzaniu i popełniali większą ilość błędów intruzji (słów spoza listy) niż osoby zdrowe, czego nie obserwowano w podobnym zakresie w grupie z PSP-RS (tab. 2).

Tabela 2. Wyniki badań pamięci werbalnej i wzrokowo przestrzennej oraz czynności uczenia się u pacjentów z postępującym porażeniem nadjądrowym w wariacie Richardsona (PSP-RS), idiopatyczną chorobą Parkinsona (PD) i osobami kontrolnymi

	PSP-RS n = 33 mediana (zakres)	PD n = 39 mediana (zakres)	grupa kontrolna n = 29 mediana (zakres)	p
<i>Uczenie się materiału werbalnego</i>				
AVLT-I	5 (0 ÷ 8)	5 (1 ÷ 8)	5 (2 ÷ 10)	0,089; n.i.
AVLT-II	7 (1 ÷ 11)	6 (2 ÷ 11)	7 (4 ÷ 13)	0,048
AVLT-III	7 (1 ÷ 13)	7 (3 ÷ 13)	8 (5 ÷ 14)	0,006 ^{ab}
AVLT-IV	7 (3 ÷ 13)	8 (1 ÷ 13)	11 (5 ÷ 15)	0,001 ^{ab}
AVLT-V	9 (3 ÷ 14)	9 (3 ÷ 14)	11 (7 ÷ 14)	< 0,001 ^{ab}
AVLT I-V	34 (9 ÷ 58)	35 (13 ÷ 56)	43 (29 ÷ 62)	0,001 ^{ab}
AVLT – rozpoznanie	10 (0 ÷ 15)	10 (-3 ÷ 15)	14 (8 ÷ 15)	< 0,001 ^{ab}
AVLT – odtwarzanie odroczone	8 (0 ÷ 11)	7 (0 ÷ 14)	10 (6 ÷ 14)	< 0,001 ^{ab}
AVLT – % rozpoznanych po odroczeniu	85,71 (0 ÷ 143)	80 (0 ÷ 127)	95 (76 ÷ 113)	0,013 ^b
AVLT – suma słów niebędących na liście	1 (0 ÷ 11)	6 (0 ÷ 33)	1 (0 ÷ 13)	< 0,001 ^{b,c}
<i>Uczenie się materiału przestrzennego</i>				
DCS-I	1 (0 ÷ 5)	2 (0 ÷ 6)	3 (0 ÷ 7)	0,008 ^a
DCS-II	2 (0 ÷ 5)	3 (0 ÷ 8)	4 (2 ÷ 8)	0,001 ^a
DCS-III	3 (0 ÷ 8)	4 (0 ÷ 9)	5 (2 ÷ 8)	0,005 ^a
DCS-IV	3 (0 ÷ 7)	4 (0 ÷ 9)	5 (2 ÷ 9)	0,012 ^a
DCS-V	3 (0 ÷ 8)	5 (0 ÷ 9)	6 (1 ÷ 9)	0,005 ^a
DCS-VI	4 (0 ÷ 8)	5 (0 ÷ 9)	6 (2 ÷ 9)	0,008 ^a
DCS I-VI	16 (0 ÷ 41)	22 (0 ÷ 47)	30 (10 ÷ 50)	0,001 ^{ab}
DCS – rozpoznanie	7 (0 ÷ 9)	7 (-1 ÷ 9)	9 (1 ÷ 9)	0,026
DCS – odroczone odtwarzanie	3.5 (0 ÷ 9)	5 (0 ÷ 9)	6 (1 ÷ 9)	0,011 ^a
DCS – % odtworzonych po odroczeniu	80 (0 ÷ 200)	73 (0 ÷ 150)	86 (30 ÷ 120)	0,270; n.i.

Uwagi: różnice w obrębie grup testowano przy użyciu statystyki H Kruskala–Wallisa i testów post-hoc^a istotna różnica ($p < 0,05$) pomiędzy PSP-RS i grupą kontrolną^b istotna różnica ($p < 0,05$) pomiędzy PD i grupą kontrolną^c istotna różnica ($p < 0,05$) pomiędzy PSP-RS i PD

Uczenie się wzrokowo-przestrzenne

Odtwarzanie materiału wzrokowo-przestrzennego było w PSP-RS obniżone w stosunku do osób z grupy kontrolnej. Jednocześnie jednak porównania międzygrupowe pomiędzy PSP-RS i osobami z grupy kontrolnej nie wykazały różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do próby rozpoznania i odsetka materiału odtwarzanego po odroczeniu. Poziom wykonania pacjentów z PD był podobny do wyników osób z grupy kontrolnej, wyjątkiem były tylko wyniki sumy prób bezpośredniego odtwarzania (wynik łączny prób 1–6), gdzie pacjenci z PD uzyskali niższy wynik niż osoby zdrowe (por. tab. 2).

Uczenie się procedur

Tower of Toronto okazał się próbą niezwykle trudną, szczególnie dla pacjentów z PSP-RS, z których tylko połowa była w stanie go ukończyć (por. tab. 3). Z tego powodu podobny poziom wykonania próby w PD i w podgrupie pacjentów z PSP-RS, która ukończyła test, należy interpretować w kontekście faktu znacznego odsetka przypadków niemożności ukończenia ToT w PSP-RS. Mimo to wzorec wykonania zadania wciąż znacząco różni się w obu grupach. W PSP-RS znacząco częstsze były przypadki przekraczania zasad obowiązujących w toku wykonywania testu. W przebiegu całej próby uczenie się procedury poznawczej było bardziej zaburzone w PSP-RS niż w PD.

Uczenie się sekwencji motorycznej było obniżone w stosunku do grupy kontrolnej zarówno w PSP-RS, jak i w PD. Mediana wyników była niższa w PSP-RS niż w PD, ale różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej.

Tabela 3. Funkcje wykonawcze i uczenie się proceduralne u pacjentów z postępującym porażeniem nadjądrowym w wariacie Richardsona (PSP-RS), idiopatyczną chorobą Parkinsona (PD) i w grupie kontrolnej

	PSP-RS n = 33	PD n = 39	grupa kontrolna n = 29	p
Procent badanych, którzy byli w stanie ukończyć test Tower of Toronto (ToT)	58%	82%	97%	-
	mediana (zakres)	mediana (zakres)	mediana (zakres)	mediana (zakres)
ToT – średnia z prób fazy treningowej	11,5 (5 ÷ 25)*	11,6 (7 ÷ 22)*	8,2 (7 ÷ 13)	0,001
ToT – średni wynik pierwszej serii	33,10 (17 ÷ 46)*	31,9 (21 ÷ 50)*	22,4 (16 ÷ 35)	< 0,001
ToT – średni wynik drugiej serii	31,80 (23 ÷ 46)*	30,6 (16 ÷ 49)*	21 (15 ÷ 32)	< 0,001
ToT – wskaźnik uczenia się procedur	1 (-12 ÷ 16)	0,90 (-19 ÷ 16)	1,3 (-5 ÷ 9)	0,737; n.i.
ToT – wskaźnik planowania	5 (0 ÷ 14)*	7 (0 ÷ 14)*	11 (5 ÷ 19)	< 0,001
ToT – liczba przekroczeń zasad	22 (1 ÷ 170)*	11 (1 ÷ 110)	7 (0 ÷ 27)	0,013

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Uczenie się sekwencji motorycznej, wynik łączny (maks.10)	3 (0 ÷ 10) *	4,5 (0 ÷ 10) *	10 (6 ÷ 10)	< 0,001
Uczenie się sekwencji motorycznej – zadanie 1 (maks.5)	2 (0 ÷ 5) *	3,5 (0 ÷ 5) *	5 (4 ÷ 5)	< 0,001
Uczenie się sekwencji motorycznej – zadanie 2 (maks.5)	0 (0 ÷ 5) *	1,5 (0 ÷ 5) *	5 (1 ÷ 5)	< 0,001

Uwagi: różnice w obrębie 3 grup badano przy użyciu statystyki H Kruskala–Wallisa i porównań post-hoc; w tabeli podano wartości mediany (zakres) * statystycznie istotna różnica w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,05$)

Funkcje wykonawcze i procesy uczenia się

W celu oceny związku pomiędzy funkcjami wykonawczymi i wynikami uczenia się w PSP-RS i PD przeanalizowano korelację wybranych wskaźników uczenia się: z AVLTL (suma prób I–V, odroczone odtwarzanie, procent odtworzeń po odroczeniu, suma intruzji), z DCS (suma prób I–VI, odroczone odtwarzanie, procent odtworzeń po odroczeniu), punktację łączną z próby uczenia się procedury motorycznej wg Łurii wybrano z wynikami fluencji fonemicznej (jako pośredni wskaźnik zdolności do inicjowania czynności) oraz ze wskaźnikiem łamania zasad z ToT (jako wskaźnikiem kontroli i hamowania działania). Nie analizowano uczenia się procedury poznawczej z ToT, ponieważ zbyt mało pacjentów ukończyło próbę.

Zgodnie z przewidywaniami wyniki bezpośredniego i odroczonego odtwarzania w AVLTL i DCS, podobnie jak i wyniki sekwencji ruchów próby Łurii były pozytywnie skorelowane z wynikami fluencji fonemicznej w obu grupach (por. tab. 4). Nie wykazano natomiast związku między wynikami fluencji fonemicznej a odsetkiem materiału odtworzonego po odroczeniu w próbach AVLTL i DCS. Wskaźnik przekraczania zasad był ujemnie skorelowany z wszystkimi analizowanymi wynikami DCS w grupie PSP-RS, a w grupie z PD korelował z odtwarzaniem bezpośrednim i odroczonego.

Tabela 4. Analiza korelacji wyników uczenia się oraz wskaźników inicjowania i hamowania w wariantcie Richardsona postępującego porażenia nadjądrowego (PSP-RS) oraz w idiopatycznej chorobie Parkinsona (PD)

	fluencja fonemiczna inicjowanie działania		wskaźnik przekraczania zasad (procent) – hamowanie	
	PSP-RS	PD	PSP-RS	PD
Uczenie się materiału werbalnego				
AVLT – suma prób I-V	0,43*	0,39*	-0,30	-0,48**
AVLT – odtwarzanie odroczone	0,45**	0,40*	-0,02	-0,33
AVLT – procent odtworzeń po odroczeniu	0,25	0,23	0,33	-0,11
AVLT – suma reakcji niebędących na liście	0,29	-0,12	-0,09	0,44*
Uczenie się materiału wzrokowo-przestrzennego				

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

DCS – suma prób I-VI	0,54**	0,71**	-0,50*	-0,81**
DCS – odroczone odtwarzanie	0,37*	0,71**	-0,63**	-0,64**
DCS – procent odtworzeń po odroczeniu	-0,09	0,35*	-0,47*	-0,17
Uczenie się procedury motorycznej				
Próba Łurii: uczenie się sekwencji 3 ruchów	0,38*	0,51**	-0,12	-0,50**

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

Dyskusja

W badaniu neuropsychologicznym pacjenci z PSP ujawniają deficyty wcześniej niż pacjenci z PD i są one bardziej nasilone [13]. Badania funkcji wykonawczych mają potwierdzoną wartość w diagnozie różnicowej PSP i PD [12, 13]. W obecnej pracy przeanalizowano procesy uczenia się, oceniając różne podsystemy procesów pamięci i uczenie się różnego typu materiału u pacjentów z PSP-RS i PD z porównywalną globalną sprawnością procesów poznawczych. Większość z dotychczasowych badań porównujących sprawność pamięci w PSP i PD skupiało się tylko na pamięci logicznej [23, 24] albo tylko na uczeniu się materiału werbalnego [25], albo na pamięci powiązanego i niepowiązanego materiału słownego [26], lub też, nawet jeśli oceniano zarówno pamięć werbalną, jak i wzrokową, nie brano pod uwagę procesów uczenia się materiału wzrokowo-przestrzennego i uczenia się proceduralnego [27, 28]. Zgodnie z naszą wiedzą obecne badanie jest pierwszą próbą porównania procesów uczenia się słownego, wzrokowo-przestrzennego i proceduralnego w PSP-RS i PD. Ukazuje ono, że profile zaburzeń materiału werbalnego i wzrokowo-przestrzennego mają jakościowo odmienne wzorce w PSP-RS i PD.

Wyniki badania pokazują, że ogólnie efektywność uczenia się materiału werbalnego jest podobna w PSP-RS i PD, co pozostaje w zgodzie z wcześniejszymi doniesieniami [25, 26]. Jednakże w naszym badaniu pacjenci z PD wykazywali niższą niż osoby z grupy kontrolnej zdolność do odroczonego odtwarzania materiału (liczoną jako odsetek w stosunku do odtwarzanego w fazie uczenia się), większa też była tendencja do mylenia słów z listy testowej ze słowami podobnymi (większa liczba intruzji). Ten rodzaj pogorszenia odroczonego odtwarzania sugeruje bardziej zaśrodkowy/tylny (posterior) profil zaburzeń pamięci, co pozostaje w zgodzie z poglądem, że deficyty związane z zaśrodkowym obszarem kory są predyktorem otępienia w chorobie Parkinsona (Parkinson's disease with dementia – PD-D) [29]. Jako że kryteria PD-D zaproponowane przez Emre i wsp. [17] nie były użyte w naszych badaniach (znacząca część pacjentów badana była przed ich publikacją), nasza grupa pacjentów z PD obejmowała zarówno osoby bez otępienia, jak i z otępieniem.

W dostępnej literaturze nie odnaleźliśmy prac oceniających uczenie się materiału wzrokowo-przestrzennego w PSP-RS. W obecnym badaniu pacjenci z PSP-RS wy-

kazywali większe trudności w odtwarzaniu wzorów geometrycznych drewnianymi patyczkami niż osoby z grupy kontrolnej. Wyuczony materiał był jednak dobrze przechowywany w pamięci, co pozostaje w zgodzie z wynikami odroczonego odtwarzania w próbach rysunkowych [27, 28].

Warto zauważyć, że w naszych badaniach wzrokowo-przestrzenne i werbalne uczenie się mogło podlegać zróżnicowanemu wpływowi czynnika wykonawczego. Zarówno werbalne, jak i wzrokowo-przestrzenne uczenie się było skorelowane z czynnikiem inicjowania działania w obu grupach pacjentów. Jednak w PSP-RS tylko uczenie się materiału wzrokowo-przestrzennego powiązane było ze zdolnością hamowania. W PD czynnik hamowania powiązany był z tendencją do błędnego odtwarzania materiału werbalnego, polegającą na podawaniu słów spoza listy. Ten ostatni efekt można wyjaśnić przez odwołanie się do faktu generowania większej ilości takich błędnych reakcji w grupie z PD. Niestety, zastosowana metodologia badań nie pozwoliła na analizę wpływu percepcji wzrokowo-przestrzennej i prakcji na uczenie się wzrokowo-przestrzenne.

Nasze wyniki pokazują, że uczenie się procedur poznawczych i motorycznych jest znacząco zaburzone zarówno w PSP-RS, jak i w PD. Wydaje się też, że uczenie się procedury poznawczej jest bardziej zaburzone w PSP-RS, na co wskazuje większa ilość przypadków konieczności przerwania wykonania zadania wskutek trudności z jego ukończeniem. Szczególnie istotnym wynikiem obserwowanym w naszych badaniach jest obecność zaburzeń hamowania w grupie pacjentów z PSP-RS, którzy częściej niż pozostali badani łamali zasady próby. Impulsywność i rozhamowanie były już stwierdzane w PSP-RS zarówno w testach funkcji poznawczych [7, 30], jak i w sytuacjach życia codziennego [8, 10]. Obecność elementów impulsywności w PSP-RS potwierdza pogląd o podobieństwie obrazu klinicznego PSP-RS i bvFTD. Jak niedawno wykazano, wzorce zaniku tkanki mózgowej w PSP przypominają bardziej bvFTD [9] niż PD [31, 32]

Związek pomiędzy funkcjami wykonawczymi a patologią czołową został w PSP dobrze udokumentowany. Warto zaznaczyć, że Giordano i wsp. [31] wykazali u pacjentów z PSP związek pomiędzy deficytami funkcji wykonawczych i wzrokowo-przestrzennych a objętością mózdzku. Jest więc możliwe, że zaburzone uczenie się wzrokowo-przestrzenne, badane w zadaniach konstrukcyjnych, jest w naszym badaniu związane nie tylko z deficytem wzrokowo-konstrukcyjnym, lecz również problemami koordynacji wzrokowo-ruchowej. To ostatnie zaburzenie można przypisywać zarówno dysfunkcjom dróg korowo-podkorowych, jak i mózdkowych.

Nasze badanie ma kilka ograniczeń. Dobór pacjentów z prawdopodobnym lub możliwym PSP-RS był oparty na kryteriach klinicznych, bez weryfikacji patologicznej. Dobór pacjentów z uwagi na stan funkcji poznawczych dokonywany był przy użyciu MMSE, a nie bardziej wszechstronnej metody, jak choćby Dementia Rating Scale. Jednakże biorąc pod uwagę długi czas trwania właściwego badania funkcji poznawczych, staraliśmy się uczynić badanie przesiewowe możliwie krótkim. Podobnie w próbach uczenia się, nie analizowaliśmy wyników odroczonego rozpoznania, ponieważ nie zostało ocenione u wszystkich uczestników. Choć ocena uczenia się była wieloaspektowa, nie

kontrolowano wpływ na wyniki takich zmiennych jak sprawność funkcji językowych, procesów wzrokowo-przestrzennych i gałkoruchowych. Zadanie uczenia się procedury poznawczej okazało się zbyt trudne i nie zostało ukończone przez wszystkich uczestników, zatem na porównania międzygrupowe ma wpływ fakt rezygnacji z badania testem u najciężej zaburzonych uczestników. Również użycie wskaźnika fluencji fonemicznej jako pośredniego wskaźnika inicjowania działania może nie być optymalnym wyborem z metodologicznego punktu widzenia. Jednakże fluencja fonemiczna uważana jest za jeden z najbardziej czułych wskaźników funkcji wykonawczych w PSP-RS [33], próba ma też bardzo znaczącą składową języka, nawet u osób bez afazji [34]. Wreszcie – nie oceniano zależności między stosowaną farmakoterapią a pamięcią z powodu znacznego zróżnicowania farmakoterapii w obu grupach klinicznych.

Wnioski

Ocena uczenia się i pamięci ma w różnicowaniu PSP-RS i PD znaczenie uzupełniające. Bardziej znaczący jest deficyt funkcji wykonawczych. Odroczone odtworzenie materiału werbalnego jest lepiej zachowane w PSP-RS niż PD, nawet po zrównoważeniu grup z uwagi na globalną sprawność funkcji poznawczych. Uczenie się wzrokowo-przestrzenne jest w PSP-RS, jak i w PD istotnie skorelowane z czynnikami wykonawczymi takimi jak inicjowanie czynności poznawczych i ich hamowanie. Uczenie się materiału wzrokowo-przestrzennego jest prawdopodobnie powiązane z impulsywnością i problemami w kontroli reakcji automatycznych. Zarówno w PSP-RS, jak i w PD funkcje wykonawcze – zarówno inicjowanie działania, jak i jego kontrola – są powiązane z czynnościami pamięci.

Podziękowania

Dziękujemy naszym kolegom, specjalistom w zakresie chorób układu pozapiramidowego, którzy kierowali do nas pacjentów z PSP, w szczególności zaś lek. Witoldowi Sołtanowi, lek. Piotrowi Robowskiemu, dr n. med. Ewie Narożańskiej i lek. Michałowi Schinwelskiemu. Wyrazy wdzięczności kierujemy również do mgr Anny Sosińskiej-Białowąs, która przeprowadziła badania grupy kontrolnej. Podczas przygotowywania pracy EJS otrzymywała stypendium MNiSW dla wybitnych młodych naukowców.

Piśmiennictwo

1. Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC. i wsp. *Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop*. *Neurology* 1996; 47(1): 1–9.
2. Albert ML, Feldman RG, Willis AL. *The 'subcortical dementia' of progressive supranuclear palsy*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1974; 37(2): 121–130.
3. Albert ML. *Subcortical dementia: historical review and personal view*. *Neurocase* 2005; 11(4): 243–245.

4. Colosimo C, Bak TH, Bologna M, Berardelli A. *Fifty years of progressive supranuclear palsy*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2014; 85(8): 938–944.
5. Stamelou M, Hoeglinger GU. *Atypical parkinsonism: an update*. Curr. Opin. Neurol. 2013; 26(4): 401–405.
6. Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Ferguson LW, Rajput A, Chiu W. i wsp. *The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: A retrospective multicenter study of 100 definite cases*. Mov. Disord. 2014; 29(14): 1758–1766.
7. Gerstenecker A, Mast B, Duff K, Ferman TJ, Litvan I, ENGENE-PSP Study Group. *Executive dysfunction is the primary cognitive impairment in progressive supranuclear palsy*. Arch. Clin. Neuropsychol. 2013; 28(2): 104–113.
8. Gerstenecker A, Duff K, Mast B, Litvan I, ENGENE-PSP Study Group. *Behavioral abnormalities in progressive supranuclear palsy*. Psychiatr. Res. 2013; 210(3): 1205–1210.
9. Lagarde J, Valabrègue R, Corvol JC, Pineau F, Le Ber I, Vidailhet M. i wsp. *Are frontal cognitive and atrophy patterns different in PSP and bvFTD? A comparative neuropsychological and VBM study*. PLoS One 2013; 8(11): e80353.
10. Kertesz A, McMonagle P. *Behavior and cognition in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy*. J. Neurol. Sci. 2010; 289(1–2): 138–143.
11. Kertesz A, Munoz D. *Relationship between frontotemporal dementia and corticobasal degeneration/progressive supranuclear palsy*. Dement. Geriatr. Cogn. Disord 2004; 17(4): 282–286.
12. Lee W, Williams DR, Storey E. *Cognitive testing in the diagnosis of parkinsonian disorders: a critical appraisal of the literature*. Mov. Disord. 2012; 27(10): 1243–1254.
13. Magherini A, Litvan I. *Cognitive and behavioral aspects of PSP since Steele, Richardson and Olszewski's description of PSP 40 years ago and Albert's delineation of the subcortical dementia 30 years ago*. Neurocase 2005; 11(4): 250–262.
14. Boeve BF. *Progressive supranuclear palsy*. Parkinsonism Rel. Disord. 2012; 18: S192–S194.
15. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. *Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1992; 55: 181–184.
16. Golbe LI, Ohman-Strickland PA. *A clinical rating scale for progressive supranuclear palsy*. Brain 2007; 130(Pt 6): 1552–1565.
17. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y. i wsp. *Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease*. Mov. Disord. 2007; 22(12): 1689–1707.
18. Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. *Neuropsychological assessment*. 5th edition. New York: Oxford University Press; 2012.
19. Piskunowicz M, Bieliński M, Zgliński A, Borkowska A. *Testy fluencji słownej – zastosowanie w diagnozie neuropsychologicznej*. Psychiatr. Pol. 2013; 47(3): 475–485.
20. Sitek EJ, Konkel A, Międzobrodzka E, Sołtan W, Barczak A, Sławek J. *Kliniczne zastosowanie prób fluencji słownej w chorobie Huntingtona*. Hygeia Public Health 2014; 49(2): 215–221.
21. Passaro AD, Elmore LC, Ellmore TM, Leising KJ, Papanicolaou AC, Wright A. *Explorations of object and location memory using fMRI*. Front Behav. Neurosci. 2013; 7: 105.
22. Saint-Cyr JA, Taylor AE, Lang AE. *Procedural learning and neostriatal dysfunction in man*. Brain 1988; 111(Pt4): 941–959.
23. Monza D, Soliveri P, Radice D, Fetoni V, Testa D, Caffarra P. i wsp. *Cognitive dysfunction and impaired organization of complex motility in degenerative parkinsonian syndromes*. Arch. Neurol. 1998; 55(3): 372–378.

24. Soliveri P, Monza D, Paridi D, Carella F, Genitrini S, Testa D. i wsp. *Neuropsychological follow up in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration-type multisystem atrophy, and progressive supranuclear palsy*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2000; 69(3): 313–318.
25. Pillon B, Deweer B, Michon A, Malapani C, Agid Y, Dubois B. *Are explicit memory disorders of progressive supranuclear palsy related to damage to striatofrontal circuits? Comparison with Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's diseases*. Neurology 1994; 44(7): 1264–1270.
26. Cordato NJ, Halliday GM, Caine D, Morris JG. *Comparison of motor, cognitive, and behavioral features in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease*. Mov. Disord. 2006; 21(5): 632–638.
27. Pillon B, Dubois B, Ploska A, Agid Y. *Severity and specificity of cognitive impairment in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases and progressive supranuclear palsy*. Neurology 1991; 41(5): 634–643.
28. Borroni B, Turla M, Bertasi V, Agosti C, Gilberti N, Padovani A. *Cognitive and behavioral assessment in the early stages of neurodegenerative extrapyramidal syndromes*. Arch. Gerontol. Geriatr. 2008; 47(1): 53–61.
29. Pagonabarraga J, Kulisevsky J. *Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease*. Neurobiol. Dis. 2012; 46(3): 590–596.
30. Ghika J, Tennis M, Growdon J, Hoffman E, Johnson K. *Environment-driven responses in progressive supranuclear palsy*. J. Neurol. Sci. 1995; 130(1): 104–111.
31. Giordano A, Tessitore A, Corbo D, Cirillo G, de Micco R, Russo A. i wsp. *Clinical and cognitive correlations of regional gray matter atrophy in progressive supranuclear palsy*. Parkinsonism Rel. Disord. 2013; 19(6): 590–594.
32. Roskopf J, Müller HP, Huppertz HJ, Ludolph AC, Pinkhardt EH, Kassubek J. *Frontal corpus callosum alterations in progressive supranuclear palsy but not in Parkinson's disease*. Neurodegener. Dis. 2014; 14(4): 184–193.
33. Lange KW, Tucha O, Alders GL, Preier M, Csoti I, Merz B. i wsp. *Differentiation of parkinsonian syndromes according to differences in executive functions*. J. Neural. Transm. 2003; 110(9): 983–995.
34. Whiteside DM, Kealey T, Semla M, Luu H, Rice L, Basso MR. i wsp. *Verbal fluency: language or executive function measure? Appl. Neuropsychol. Adult* 2016; 23(1): 29–34.

Adres: Emilia Sitek
Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego
Gdański Uniwersytet Medyczny
80-462 Gdańsk, al. Jana Pawła II 50

Otrzymano: 11.08.2015
Zrecenzowano: 15.12.2015
Otrzymano po poprawie: 23.01.2016
Przyjęto do druku: 22.04.2016