

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Jurgita
KUZMICKIENĖ

Kognityvinių ir demografinių rodiklių reikšmė prognozuojant Alzheimerio ligos atsaką į gydymą

DAKTARO DISERTACIJA

Medicinos ir sveikatos mokslai,
Medicina – M 001

VILNIUS 2020

Disertacija rengta 2016–2020 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos Neurologijos centre.

Mokslinis vadovas:

Prof. dr. Gintaras Ferdinandas Kaubrys (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

VILNIUS UNIVERSITY

Jurgita
KUZMICKIENĖ

The significance of cognitive and demographic indicators in predicting the response of Alzheimer's disease to treatment

DOCTORAL DISSERTATION

Medicine and Health Sciences,
Medicine – M 001

VILNIUS 2020

The dissertation was written between 2016 and 2020 in Vilnius University Faculty of Medicine Neurology and Neurosurgery Clinics.

Scientific supervisor:

Prof. Dr. Gintaras Ferdinandas Kaubrys (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001).

TURINYS

SANTRUMPOS	7
1. ĮVADAS	14
1.1. TIRIAMOJI PROBLEMA.....	14
1.2. DARBO AKTUALUMAS	16
2. GINAMIEJI TEIGINIAI, DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI.....	17
2.1. GINAMIEJI TEIGINIAI.....	17
2.2. DARBO TIKSLAS.....	17
2.3. DARBO UŽDAVINIAI.....	17
2.4. DARBO MOKSLINIS NAUJUMAS	18
2.5. DARBO ORIGINALUMAS IR PRAKTINĖ REIKŠMĖ	19
3. LITERATŪROS APŽVALGA.....	20
3.1. ALZHEIMERIO LIGOS APIBRĖŽIMAS IR EPIDEMIOLOGIJA	20
3.2. DIAGNOSTINIAI KRITERIJAI	21
3.3. ETIOLOGIJA	26
3.3.1. Amžius	26
3.3.2. Lytis ir išsilavinimas	26
3.3.3. Genetiniai veiksniai.....	27
3.3.4. Kiti rizikos veiksniai	29
3.4. ALZHEIMERIO LIGOS PATOGENEZĖ	30
3.5. ALZHEIMERIO LIGOS KLASIFIKACIJA IR KLINIKINIAI PROFILIAI.....	36
3.6. GYDYMAS.....	39
3.6.1. Cholinerginę transmisiją reguliuojantys vaistai	40
3.6.2. Glutamatinius N-metil-D-aspartato (NMDA) receptorius veikiantys vaistai	40
3.6.3. Ligos eigą modifikuojantis gydymas	41
3.6.4. Atsako į taikomą gydymą prognostiniai rodikliai	41
3.7. KOGNITYVINIŲ FUNKCIJŲ SUTRIKIMAS SERGANT ALZHEIMERIO LIGA.....	43
3.8. KOGNITYVINIŲ FUNKCIJŲ VERTINIMAS ĮPRASTINIAIS „POPIERIAUS – PIEŠTUKO“ TESTAIS	45
3.9. KOGNITYVINIŲ FUNKCIJŲ VERTINIMAS KOMPIUTERIZUOTA CANTABECLIPSE SISTEMA.....	47
3.10. KOGNITYVINIŲ FUNKCIJŲ POKYČIO VERTINIMAS PO PIRMOS VAISTO DOZĖS.....	49
4. DARBO METODAI.....	50

4.1. TIRIAMŪJŲ ATRANKA, GRUPIŲ SUDARYMAS, ĮTRAUKIMO IR NEĮTRAUKIMO KRITERIJAI.....	50
4.2. TYRIMO METODAI.....	52
4.2.1. Tyrimo eiga.....	52
4.2.2. Kraujagyslinių rizikos veiksnių įvertinimas.....	53
4.2.3. Depresijos reiškiniai, vertinti naudojant geriatrinę depresijos skalę.....	53
4.2.4. Kognityvinių funkcijų ištyrimas	54
4.3. STATISTINIAI METODAI.....	64
5. REZULTATAI.....	66
5.1. TIRIAMŪJŲ DEMOGRAFINĖS, KLINIKINĖS IR KOGNITYVINĖS CHARAKTERISTIKOS.....	66
5.2. KOGNITYVINIŲ SUTRIKIMŲ PROFILIŲ SKIRTINGOSE AĖ GRUPĖSE HOMOGENIŠKUMO PALYGINIMAS.....	67
5.3. CANTAB TESTŲ RODIKLIŲ PALYGINIMAS TARP TIRIAMŪJŲ GRUPIŲ PIRMOJO TESTAVIMO METU	69
5.4. CANTAB TESTŲ RODIKLIŲ RYŠYS SU MMSE	73
5.5. KOGNITYVINIŲ FUNKCIJŲ POKYČIO PO PIRMOSIOS DONEPEZILIO DOZĖS (POKYTIS TARP PIRMOS IR ANTROS CANTAB TESTŲ SESIJOS) ĮVERTINIMAS, REMIANTIS CANTAB TESTŲ RODIKLIAIS, TRIJOSE TIRIAMŪJŲ GRUPĖSE.....	74
5.6. TYRIMO IMTIES DYDŽIO SKAIČIAVIMAS	80
5.7. GYDYMO EFEKTYVUMO PREDIKTORIŲ ĮVERTINIMAS.....	80
5.8. CANTAB TESTŲ RODIKLIŲ REZULTATŲ POKYČIO TARP 1-O IR 3-IO TESTAVIMŲ KORELIACIJA SU MMSE POKYČIU TARP 1-O IR 2-O TESTAVIMŲ: 4 MĖNESIŲ TRUKMĖS GYDYMO DONEPEZILIU EFEKTYVUMO PALYGINIMAS VERTINANT CANTAB IR MMSE.....	90
6. REZULTATŲ APTARIMAS.....	95
7. IŠVADOS	109
8. PRAKTINIAI PASIŪLYMAI IR REKOMENDACIJOS	110
9. LITERATŪROS SĄRAŠAS	111
10. DISERTACIJOS TEMA PASKELBTI DARBAI, KONFERENCIJŲ PRANEŠIMAI, STRAIPSNIAI KITOMIS TEMOMIS	131
11. PRIEDAI.....	133

SANTRUMPOS

ACh	Acetilcholinas
AChE	Acetilcholinesferazė
AChER	Acetilcholino receptoriai
ACE-R	Adenbruko kognityvinis testas, revizuota versija (angl. <i>Addenbrooke's Cognitive Examination</i>)
A β	Beta amiloidas
A β 1-42	42 amino rūgštis turintis beta amiloidas
A β 1-40	40 amino rūgščių turintis beta amiloidas
ADAS	Alzheimerio ligos įvertinimo skalė (angl. <i>Alzheimer Disease Assesment Scale</i>)
ADAS-Cog	Alzheimerio ligos įvertinimo skalės kognityvinė dalis
ADLQ	Kasdieninės veiklos vertinimo skalė (angl. <i>Activities of Daily Living Questionnaire</i>)
AL	Alzheimerio liga
aLKS	Amnestinis lengvas kognityvis sutrikimas
APOE	Apolipoproteino E genas
ApoE	Apolipoproteinas E
APP	Amiloido prekursoriaus baltymas (proteinas)
sAPP α	Tirpus amiloido prekursoriaus baltymo alfa subvienetas
sAPP β	Tirpus amiloido prekursoriaus baltymo beta subvienetas
Arg	Argininas
AT(N)	β amiloidas, pataloginis Tau baltymas ir neurodegeneracija, kurie įvardijami kaip žymenų sistema
BuChE	Butirilcholinesterazė
CANTAB	Kembridžio neuropsichologinių kompiuterinių testų rinkinys (angl. <i>Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery</i>)
ChAT	Cholino acetiltransferazė
ChE	Cholinesterazė
ChEI	Cholinesterazių inhibitoriai
Cys	Cisteinas
CRT	Pasirinkimo reakcijos laikas (angl. <i>Choise Reaction Time</i>)

CRT_MeanCorLat	CRT testo rodiklis – vidutinė teisingo atsako į stimulą trukmė (angl. <i>Choise Reaction Time Mean correct latency</i>)
CRT_TotCorTRL	CRT testo rodiklis – bendras teisingų bandymų skaičius (angl. <i>Choise Reaction Time Total Correct Trials</i>)
CRT_TotIncTRL	CRT testo rodiklis – bendras neteisingų bandymų skaičius, kai tiriamasis paspaudė neteisingą pultelio mygtuką (angl. <i>Choise Reaction Time Total Incorrect Trials</i>)
CNS	Centrinė nervų sistema
EEG	Elektroencefalograma
FDG-PET	Pozitronų emisijos tomografija su fluordeoksigliukoze
GDS	Geriatrinė depresijos skalė
GLM	Bendrieji tiesinės regresijos modeliai (angl. <i>General Linear Model</i>)
GWAS	Plačios genomo studijos (angl. <i>Genome Wide Association Studies</i>)
HII	Hačinskio išemijos indeksas
IADL	Instrumentinė kasdieninės veiklos skalė (angl. <i>Instrumental Activities of Daily living</i>)
IWG	Tarptautinė darbo grupė (angl. <i>International Working Group</i>)
IQ	Intelekto koeficientas
JAV	Jungtinės Amerikos Valstijos
JK	Jungtinė Karalystė
KG	Kontrolinė grupė
KKT	Kompiuterizuoti kognityviniai testai
KT	Kompiuterinė tomografija
LEM	Ligos eigą modifikuojantis
LKS	Lengvas kognityvis sutrikimas
MAPT	Su mikrotubulėmis susijusį Tau baltymą koduojantis genas (angl. <i>microtubule associated protein tau</i>)
mAChE	Muskarininiai acetilcholino receptoriai
MBR	Su mikrotubulėmis jungiantis pasikartojantis regionas (angl. <i>microtubule-binding repeat</i>)
MMSE	Protinės būklės mini tyrimas (angl. <i>Mini Mental State Examination</i>)

MMSE 2-1	MMSE testo pokytis tarp pirmojo ir antrojo testų
MoCA	Monrealio kognityvinio vertinimo testas
MRT	Magnetinio rezonanso tomografija
ms	Milisekundės
nAChE	Nikotininiai acetilcholino receptoriai
NINCDS-ADRDA	Nacionalinio neurologinių, elgsenos sutrikimų ir insulto instituto bei Alzheimerio ligos ir susijusių sutrikimų asociacija (angl. <i>The National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association</i>)
NIA-AA	Nacionalinis senėjimo institutas ir Alzheimerio asociacija (angl. <i>National Institute on Aging and Alzheimer Association</i>)
NMDA	N-metil-D-aspartato receptoriai
NFT	Intraląsteliniai neurofibriliniai tinkleliai
PAL	Porinių asociacijų išmokimas (angl. <i>Paired Associates Learning</i>)
PAL_FTMS	PAL testo rodiklis – pirmu bandymu teisingoje vietoje nurodytų figūrų skaičius (angl. <i>First trial memory score</i>)
PAL_FTMS RS2-1	PAL testo FTMS rodiklio pokytis tarp pirmojo ir antrojo testų
PAL_FTMS RS3-1	PAL testo FTMS rodiklio pokytis tarp pirmojo ir trečiojo testų
PAL_METS	PAL testo rodiklis – vidutinis klaidų skaičius iki visiškai teisingo visų figūrų vietos nurodymo (angl. <i>Mean errors to success</i>)
PAL_MTTs	PAL testo rodiklis – vidutinis bandymų skaičius iki visiškai teisingo visų figūrų vietos nurodymo (angl. <i>Mean trials to success</i>)
PAL_MTTs RS1	PAL testo MTTs rodiklio pradinis įvertis
PAL_MTTs RS2-1	PAL testo MTTs rodiklio pokytis tarp pirmojo ir antrojo testų
PAL_MTTs RS3-1	PAL testo MTTs rodiklio pokytis tarp pirmojo ir trečiojo testų
PAL_SC	PAL testo rodiklis – sėkmingai įvykdytų stadijų skaičius (angl. <i>Stages completed</i>)
PAL_SC RS1	PAL testo SC rodiklio pradinis įvertis

PAL_SC RS2-1	PAL testo SC rodiklio pokytis tarp pirmojo ir antrojo testų
PAL_SC RS3-1	PAL testo SC rodiklio pokytis tarp pirmojo ir trečiojo testų
PAL_SC1T	PAL testo rodiklis – pirmuoju bandymu sėkmingai įvykdytų stadijų skaičius (angl. <i>Stages completed on first trial</i>)
PAL_TEA	PAL testo rodiklis – bendras koreguotas klaidų skaičius visose stadijose (angl. <i>Total errors adjusted</i>)
PAL_TEA RS2-1	PAL testo TEA rodiklio pokytis tarp pirmojo ir antrojo testų
PAL_TEA RS3-1	PAL testo TEA rodiklio pokytis tarp pirmojo ir trečiojo testų
PAL_TE1ad	PAL testo rodiklis – bendras koreguotas klaidų skaičius 1 figūros stadijos
PAL_TE2ad	PAL testo rodiklis – bendras koreguotas klaidų skaičius 2 figūrų stadijos
PAL_TE3ad	PAL testo rodiklis – bendras koreguotas klaidų skaičius 3 figūrų stadijos
PAL_TE6ad	PAL testo rodiklis – bendras koreguotas klaidų skaičius 6 figūrų stadijos
PAL_TE6ad RS1	PAL testo TE6ad rodiklio pradinis įvertis
PAL_TE6ad RS2-1	PAL testo TE6ad rodiklio pokytis tarp pirmojo ir antrojo testų
PAL_TE6ad RS3-1	PAL testo TE6ad rodiklio pokytis tarp pirmojo ir trečiojo testų
PAL_TE8ad	PAL testo rodiklis – bendras koreguotas klaidų skaičius 8 figūrų stadijos
PAL_TE8ad RS1	PAL testo TE8ad rodiklio pradinis įvertis
PAL_TE8ad RS3-1	PAL testo TE8ad rodiklio pokytis tarp pirmojo ir trečiojo testų
PAL_TT	PAL testo rodiklis – bendras atliktų bandymų skaičius (angl. <i>Total trials</i>)
PAL_TT1	PAL testo rodiklis – bendras atliktų bandymų skaičius 1 figūros stadijos
PAL_TT2	PAL testo rodiklis – bendras atliktų bandymų skaičius 2 figūrų stadijos

PAL_TT3	PAL testo rodiklis – bendras atliktų bandymų skaičius 3 figūrų stadijos
PAL_TT6	PAL testo rodiklis – bendras atliktų bandymų skaičius 6 figūrų stadijos
PAL_TT8	PAL testo rodiklis – bendras atliktų bandymų skaičius 8 figūrų stadijos
PAL_TTad	PAL testo rodiklis – bendras koreguotas atliktų bandymų skaičius (angl. <i>Total trials adjusted</i>)
PAL_TTad RS2-1	PAL testo TTad rodiklio pokytis tarp pirmojo ir antrojo testų
PAL_TTad RS3-1	PAL testo TTad rodiklio pokytis tarp pirmojo ir trečiojo testų
PET	Pozitronų emisijos tomografija
PRMd	Figūrų atpažinimo testas, uždelstas atpažinimas (angl. <i>Pattern Recognition Memory delayed</i>)
PRMi	Figūrų atpažinimo testas, betarpiškas atpažinimas (PRMi, angl. <i>Pattern Recognition Memory immediate</i>)
PRMi_NC	PRMi testo rodiklis – betarpiško atpažinimo teisingų atsakymų skaičius (angl. <i>Number correct</i>)
PRMd_NC	PRMd testo rodiklis – uždelsto atpažinimo teisingų atsakymų skaičius (angl. <i>Number correct</i>)
PRMd_NC RS1	PRMd testo NC rodiklio pradinis įvertis
PRMd_NC RS2-1	PRMd testo NC rodiklio pokytis tarp pirmojo ir antrojo testų
PRMd_NC RS3-1	PRMd testo NC rodiklio pokytis tarp pirmojo ir trečiojo testų
PSEN1	Presenelino 1 genas
PSEN2	Presenelino 2 genas
SN	Standartinis nuokrypis
SP	Standartinė paklaida
SOC	Kembridžo kojiniųs (angl. <i>Stockings of Cambridge</i>)
SOC_MM2	SOC testo rodiklis – vidutinis ėjimų skaičius, kurių reikėjo tiriamajam, kad atliktų užduotį, kurią galima atlikti minimaliu 2 ėjimų skaičiumi (angl. <i>SOC Mean Moves (2 moves)</i>)
SOC_MM3	SOC testo rodiklis – vidutinis ėjimų skaičius, kurių reikėjo tiriamajam, kad atliktų užduotį, kurią galima

	atlikti minimaliu 3 ėjimų skaičiumi (angl. <i>SOC Mean Moves (3 moves)</i>)
SOC_MM4	SOC testo rodiklis – vidutinis ėjimų skaičius, kurių reikėjo tiriamajam, kad atliktų užduotį, kurią galima atlikti minimaliu 4 ėjimų skaičiumi (angl. <i>SOC Mean Moves (4 moves)</i>)
SOC_MM5	SOC testo rodiklis – vidutinis ėjimų skaičius, kurių reikėjo tiriamajam, kad atliktų užduotį, kurią galima atlikti minimaliu 5 ėjimų skaičiumi (angl. <i>SOC Mean Moves (5 moves)</i>)
SOC_PSMM2	SOC testo rodiklis – minimaliu įmanomu ėjimų skaičiumi išspręstų užduočių skaičius atliekant 2 ėjimų užduotis (angl. <i>Problems solved in minimum moves (2 moves)</i>)
SOC_PSMM3	SOC testo rodiklis – minimaliu įmanomu ėjimų skaičiumi išspręstų užduočių skaičius atliekant 3 ėjimų užduotis (angl. <i>Problems solved in minimum moves (3 moves)</i>)
SOC_PSMM4	SOC testo rodiklis – minimaliu įmanomu ėjimų skaičiumi išspręstų užduočių skaičius atliekant 4 ėjimų užduotis (angl. <i>Problems solved in minimum moves (4 moves)</i>)
SOC_PSMM5	SOC testo rodiklis – minimaliu įmanomu ėjimų skaičiumi išspręstų užduočių skaičius atliekant 5 ėjimų užduotis (angl. <i>Problems solved in minimum moves (5 moves)</i>)
SWM	Erdvinės darbinės atminties testas (angl. <i>Spatial Working Memory</i>)
SWM_BE	SWM testo rodiklis – tarpinių klaidų bendras skaičius (angl. <i>Between errors</i>)
SWM_BE4	SWM testo rodiklis – tarpinių klaidų skaičius keturių dėžučių stadijos
SWM_BE6	SWM testo rodiklis – tarpinių klaidų skaičius šešių dėžučių stadijos
SWM_BE8	SWM testo rodiklis – tarpinių klaidų skaičius aštuonių dėžučių stadijos
SWM_WE	SWM testo rodiklis – vidinių klaidų bendras skaičius (angl. <i>Within errors</i>)

SWM_WE4	SWM testo rodiklis – vidinių klaidų skaičius 4 dėžučių stadijos
SWM_WE6	SWM testo rodiklis – vidinių klaidų skaičius 6 dėžučių stadijos
SWM_WE8_	SWM testo rodiklis – vidinių klaidų skaičius 8 dėžučių stadijos
SWM_DE	SWM testo rodiklis – dvigubų klaidų bendras skaičius (angl. <i>Double Errors</i>)
SWM_DE4	SWM testo rodiklis – dvigubų klaidų skaičius 4 dėžučių stadijos
SWM_DE6	SWM testo rodiklis – dvigubų klaidų skaičius 6 dėžučių stadijos
SWM_DE8	SWM testo rodiklis – dvigubų klaidų skaičius 8 dėžučių stadijos
SWM_TE	SWM testo rodiklis – testo bendras klaidų skaičius (angl. <i>Total errors</i>)
SWM_TE4	SWM testo rodiklis – bendras klaidų skaičius 4 dėžučių stadijos
SWM_TE6	SWM testo rodiklis – bendras klaidų skaičius 6 dėžučių stadijos
SWM_TE8	SWM testo rodiklis – bendras klaidų skaičius 8 dėžučių stadijos
p-Tau	Fosforilintas Tau baltymas
t-Tau	Bendras Tau baltymas (angl. <i>total Tau</i>)
Tau PET	Pozitronų emisijos tomografija su Tau specifiniais molekuliniiais žymenimis

1. ĮVADAS

1.1. Tiriamoji problema

Alzheimerio liga (AL) – tai lėtinė progresuojanti neurodegeneracinė liga, pasireiškianti kognityvinių funkcijų (atminties, kalbos, suvokimo ir kt.) blogėjimu ir kasdienės veiklos (gebėjimo apsipirkti, vairavimo, maisto gamybos, apsirengimo ir t. t.) sutrikimu [1]. Dažniau susergama virš 60–65 metų amžiaus. AL yra dažniausia demencijos sindromo priežastis vyresniame amžiuje ir tampa vis aktualesne medicinos ir socialine problema. Ši liga yra viena dažniausių mirties priežasčių išsivysčiusiose šalyse ir darosi vis svarbesnė šiuolaikinėje senėjančioje visuomenėje.

Pastarąjį dešimtmetį vis didesnę populiacijos dalį sudaro vyresni žmonės. Lietuvoje pagyvenusių (65 metų ir vyresnių) gyventojų dalis stabiliai didėja. 2004–2013 m. 65 metų ir vyresnių žmonių skaičius padidėjo 18,6 tūkst. (3,5 %), o šalies gyventojų skaičius minėtu laikotarpiu sumažėjo 13,4 %. 2013 m. pradžioje visoje Europos Sąjungoje, panašiai kaip ir Lietuvoje, 18,2 % gyventojų buvo sulaukę 65 ir daugiau metų. Pagyvenusių moterų yra beveik du kartus daugiau negu to paties amžiaus vyrų. Remiantis Eurostat prognozėmis (EUROPOP2013), 2014–2049 m. Lietuvos populiacija toliau senės. Tikėtina, kad 2050 m. pradžioje Lietuvoje daugiau negu 28,5 % gyventojų bus pagyvenę. Prognozuojama, kad šimtui 15–64 metų amžiaus gyventojų teks 52 pagyvenę žmonės [2].

Nuo 65 metų amžiaus sergamumas AL didėja eksponentiškai du kartus kas 5 metai. Sergant Alzheimerio liga teisinga diagnozė yra labai svarbi. Ankstyva AL diagnostika suteikia galimybę taikyti simptominių ar ateityje leis paskirti ligos eigą modifikuojantį (LEM) gydymą ir sulėtinti kognityvinį blogėjimą, prailginti nepriklausomo gyvenimo laikotarpį, skirti psichosocialines priemones, sumažinti išlaidas, skiriamas sergantiems prižiūrėti [3, 4, 5].

Klinikinėje praktikoje diagnozuojant AL remiamasi kognityvinių funkcijų sutrikimais, kurie nustatomi kognityviniais testais. Kognityviniai testai yra svarbiausia priemonė, suteikianti galimybę objektyviai įvertinti paciento pažinimo funkcijų blogėjimą sergant AL ir kitomis demencijomis. Įprastai klinikinėje neurologo praktikoje visuminis kognityvinis funkcionavimas, diagnozuojant Alzheimerio ligą, įvertinamas atliekant Protinės būklės mini tyrimą (angl. *Mini Mental State Examination*, MMSE). Jei reikia, gali būti atliekamas detalesnis atskirų kognityvinių funkcijų įvertinimas siaurai specializuotais kognityviniais testais: žodžių sąrašo įsiminimas, daiktų įvardijimas, piešimas (kubas, laikrodis), kalbos sklandumo testai, vienos ar

abiejų rankų padėties sekos pakartojimas ir t. t. Klinikiniuose tyrimuose kognityvinių ir nekognityvinių elgsenos sutrikimų išreikštumui vertinti naudojama Alzheimerio ligos įvertinimo skalė (angl. *Alzheimer Disease Assessment Scale*, ADAS). Šios skalės kognityvinė dalis (ADAS-Cog) vertina atmintį, orientaciją, praksiją ir kalbą. ADAS-Cog nėra diagnostinė priemonė, ji skirta vertinti ligos progresavimą. Funkcinės autonomijos praradimas yra vienas iš pagrindinių demencijos požymių. Todėl kasdienės veiklos įvertinimas taip pat yra svarbi diagnostinio proceso dalis. Kasdieniam funkcionavimui įvertinti gali būti naudojamos šios skalės: kasdieninės veiklos vertinimo skalė (angl. *Activities of Daily Living Questionnaire*, ADLQ), instrumentinė kasdieninės veiklos skalė (angl. *Instrumental Activities of Daily living*, IADL) arba Blessed demencijos įvertinimo skalė (angl. *Blessed Dementia Rating Scale*).

Įprastiniai „popieriaus – pieštuko“ testai, tokie kaip MMSE, tinkamas diagnozuoti, ADAS-Cog – ligos progresavimui vertinti, yra nepakankamai jautrūs ir detalūs kad galėtų atspindėti epizodinę deklaratyviają atmintį, kurios sutrikimus jau galima rasti prodrominėje ir ankstyvojoje AL stadijoje. Įprastiniai „popieriaus – pieštuko“ testai neįvertinta išmokimo, betarpiško bei uždelsto atsiminimo ir atpažinimo, darbinės atminties būklės, dėmesio ir frontalinės disfunkcijos taip detalai ir išsamiai kaip kompiuterizuoti testai. Gydant AL „popieriaus – pieštuko“ testai kognityvinių funkcijų pagerėjimą leidžia aptikti gana vėlai, todėl pradėjus gydymą gana ilgai būna neaišku, ar paciento būklė gerėja, ar ne.

Vertinant kognityvinių funkcijų pokyčius gydant, labai svarbu naudoti jautrius ir specifiskus, bet lengvai atliekamus testus. Kompiuterizuoti kognityviniai testai (KKT) ir jų baterijos yra išsamesni ir patikimesni, tikslesni ir jautresni vertinant regimąją / semantinę / žodinę atmintį ir išmokimą, darbinę atmintį, vykdomąsias funkcijas ir sprendimų priėmimą, dėmesį, reakcijos laiką. KKT naudojami siekiant anksčiau ir tiksliau identifikuoti epizodinės deklaratyviosios atminties sutrikimus, o paskyrus gydymą ir jį tęsiant KKT leidžia greičiau pastebėti ir vertinti kognityvinės būklės pokytį, kuris leistų prognozuoti paciento atsaką į skiriamą vaistą.

Disertacijoje analizuojama ir aptariama, kokie KKT patikimai diagnozuoja AL, tinka sekti pacientų, sergančių AL, kognityvinių funkcijų dinamiką pradėjus gydymą bei leidžia prognozuoti ilgalaikio gydymo donepeziliu efektyvumą.

1.2. Darbo aktualumas

Kognityviniai testai yra pagrindinė priemonė, objektyvizuojanti paciento kognityvinių funkcijų pakitimus sergant AL ir kitomis demencijomis. Įprastų „popieriaus – pieštuko“ testų galimybės eile aspektų yra ribotos. Pastaraisiais metais stengiamasi sukurti ir tobulinti kognityvinio tyrimo metodikas, kurios leistų patikimiau nustatyti kognityvinius sutrikimus labai ankstyvose ligos stadijose ir įvertinti bei palyginti nedidelius pažinimo funkcijų pokyčius kuo anksčiau pradėjus gydymą vaistais.

KKT gali pateikti žymiai išsamesnius įvertinimus, neturi „lubų“ ir „grindų“ efekto. Atliekant kompiuterizuotus kognityvinius testus, taikomos labai griežtai standartizuotos instrukcijos bei stimulo ar užduoties pateikimas tiriamajam, tokiu būdu išvengiama tyrėjo subjektyvumo. Milisekundžių tikslumu fiksuojamas užduočių, jų etapų ir net atskirų veiksmų atlikimo laikas, naudojami neverbaliniai, kultūriškai nespecifiniai, grafiniai stimulai (paveikslėliai, erdvinis išsidėstymas, grupavimas, vietos įsiminimas, pasikeitimų seka).

Tyrimo naudoti kompiuterizuoti testai galėtų leisti įvertinti gydymo efektą labai anksti, jau po pirmos donepezilio dozės, kas galimai padėtų prognozuoti maksimalų paciento atsaką į simptominį gydymą.

2. GINAMIEJI TEIGINIAI, DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

2.1. Ginamieji teiginiai

- CANTAB kompiuterizuoti testai sugeba patikimai atskirti Alzheimerio liga sergančius tiriamuosius nuo kontrolinės grupės asmenų.
- Naujai diagnozuotų nepradėjusių gydymo Alzheimerio liga sergančių tiriamųjų kognityvinių sutrikimų profilis skiriasi nuo daugiau nei keturis mėnesius besigydančiųjų donepeziliu.
- Kompiuterizuotos CANTAB baterijos atmintį vertinančių testų rodikliai patikimai ir stipriai koreliuoja su bendru demencijos sunkumu, vertinamu MMSE.
- CANTAB testai patikimai nustato kognityvinių funkcijų pokytį jau po pirmosios donepezilio dozės.
- CANTAB testų rodiklių pokyčiai po pirmos donepezilio dozės kartu su pradinio taško įverčiais, demografiniais ir klinikiniais veiksniais prognozuoja ilgalaikio Alzheimerio ligos gydymo donepeziliu efektyvumą.
- CANTAB testų rodiklių pokyčiai per keturių mėnesių trukmės gydymo donepeziliu laikotarpį patikimai koreliuoja su MMSE įverčio pokyčiu.

2.2. Darbo tikslas

Nustatyti, kurie CANTAB testų rodikliai patikimai skiria sergančius Alzheimerio liga pacientus nuo kontrolinės grupės asmenų ir tinka stebėti kognityvinių funkcijų dinamiką bei iširti ar kompiuterizuotų kognityvinių testų rezultatai prieš pradedant gydymą, testų rezultatai po pirmos donepezilio dozės vertinant kartu su Alzheimerio ligos klinikiniais ir demografiniais rodikliais, gali prognozuoti ilgalaikio gydymo donepeziliu maksimalų įmanomą efektyvumą.

2.3. Darbo uždaviniai

1. Nustatyti, kurių CANTAB testų rodikliai patikimai skiria Alzheimerio liga sergančius tiriamuosius nuo kontrolinės grupės asmenų.

2. Įvertinti naujai diagnozuotų dar nepradėjusių gydymo ir daugiau nei keturis mėnesius besigydančių donepeziliu Alzheimerio liga sergančių tiriamųjų kognityvinės disfunkcijos profilių vienodumą.
3. Nustatyti, kurie CANTAB testų rodikliai patikimai ir stipriai koreliuoja su bendru demencijos sunkumu, vertinamu MMSE balais.
4. Nustatyti, kurie CANTAB testų rodikliai patikimai nustato kognityvinių funkcijų pokytį po pirmosios donepezilio dozės.
5. Nustatyti, kurių CANTAB testų rodiklių pokyčiai po pirmos donepezilio dozės kartu su rodiklių įverčiais pradiniam taške bei demografiniais ir klinikiniais veiksniais patikimai prognozuoja ilgalaikio Alzheimerio ligos gydymo donepeziliu efektyvumą.
6. Nustatyti CANTAB testų rodiklių pokyčių koreliaciją su MMSE įverčio pokyčiu per keturių mėnesių trukmės Alzheimerio ligos gydymo donepeziliu laikotarpį.

2.4. Darbo mokslinis naujumas

Darbe išsamiai kompiuterizuotu kognityvinių testų rinkiniu iširtos pažintinės funkcijos sergančiųjų lengvo ir lengvo-vidutinio sunkumo Alzheimerio liga ir sveikų asmenų, vertinta jų dinamika po pirmosios vaisto dozės ir 4 mėnesių laikotarpyje bei joms įtaką darantys klinikiniai, demografiniai veiksniai.

Pasaulyje ir Lietuvoje plačiai iširtas „popieriaus – pieštuko“ testų gebėjimas patikimai nustatyti kognityvinių funkcijų pokytį po tam tikros trukmės gydymo donepeziliu laikotarpio. Daugelio klinikinį tyrimų duomenimis, nekompiuterizuotais testais įmanoma patikimai nustatyti kognityvinių funkcijų pagerėjimą tik po 2–4 savaičių gydymo. Darbo metu, naudojant kompiuterizuotų testų bateriją CANTAB, pirmą kartą detalai buvo įvertintas kognityvinių funkcijų pokytis jau po pirmosios acetilcholinesterazės (AChE) inhibitoriaus – donepezilio dozės.

Lietuvoje ir pasaulyje nėra atlikta tokių išsamių tyrimų, analizuojančių AL ligonių kognityvinės būklės pokyčius jau po pirmosios vaisto dozės. Klinikiniuose vaistų tyrimuose ir įprastinėje klinikinėje praktikoje ypač reikalingi kognityviniai testai, kurie galėtų patikimai nustatyti vaisto efektyvumą ar efektyvumo nebuvimą kuo anksčiau.

Mūsų tyrimas skirtas CANTAB kompiuterizuotų kognityvinių testų rodikliams, kurie galėtų patikimai nustatyti kognityvinių funkcijų pokyčius jau po vienkartinės donepezilio dozės, vertinti ir šių testų rodiklių prognozuojamai vertei ilgalaikio gydymo efektyvumui nustatyti. Tyrimo metu sudarytos kompiuterizuotos kognityvinės baterijos taikymas klinikinėje

praktikoje leistų optimizuoti gydymą individualiam Alzheimerio liga sergančiam pacientui, taip pat galėtų būti jautria ir detalia kognityvinių funkcijų dinamikos vertinimo priemone naujų AL gydymo metodų klinikiniuose tyrimuose.

2.5. Darbo originalumas ir praktinė reikšmė

Atsižvelgiant į tai, kad dalis AL pacientų į simptominį gydymą atsako menkai arba simptominis gydymas iš viso neduoda efekto, naudojant darbe taikytus kompiuterizuotus kognityvinius testus bei demografinius ir klinikinius duomenis, būtų galima labai anksti prognozuoti tikėtiną paciento atsaką į simptominį vaistą ir optimizuoti konkrečioms pacientams taikomą individualizuotą gydymą, taip pasiekti maksimalų įmanomą vaisto efektyvumo ir saugumo santykį.

3. LITERATŪROS APŽVALGA

3.1. Alzheimerio ligos apibrėžimas ir epidemiologija

Alzheimerio liga – tai lėtinė progresuojanti neurodegeneracinė liga, lydima smegenų žievės ir giliųjų smegenų struktūrų atrofijos, pasireiškianti progresuojančiu atminties sutrikimu bei kitais kognityviniais ir nekognityviniais simptomais [6]. AL terminu dažnai apibrėžiami du skirtingi dalykai: klinikinis sindromas be patomorfologinės verifikacijos ir AL patomorfologiniai pakitimai. Klinikinis demencijos sindromas yra neurobiologinių AL pakitimų pasekmė, todėl biologinis ligos apibrėžimas būtų logiškas žingsnis link aiškesnių ligos mechanizmų supratimo, kuriais grindžiama jos klinikinė išraiška [7].

Manoma, kad 2019 m. 5,8 mln. Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) gyventojų sirgo Alzheimerio liga. 2018 m. duomenimis, apie 850 000 Jungtinės Karalystės (JK) gyventojų sirgo demencija. AL dažnis priklauso nuo amžiaus: 65–74 metų amžiaus grupėje yra apie 3 % sergančiųjų, 75–84 metų amžiaus grupėje sergančiųjų yra 17 %, o vyresnių nei 85 metų asmenų amžiaus grupėje sergančiųjų yra 32 % [9]. Moterys AL serga dažniau nei vyrai [8–10]. Vidutinis išgyvenamumas, nustatius AL diagnozę 65 metų ir vyresniems žmonėms, svyruoja nuo 5 iki 11 metų [11–13]. Demencija yra vienintelė iš 6 svarbiausių mirties priežasčių, šiandien turinti tik simptominių gydymą, nėra ligą modifikuojančio gydymo, kuriuo būtų galima išvengti ligos, ją išgydyti ar sulėtinti progresavimą. Mirštamumo nuo AL duomenys labai priklauso nuo to, kokia yra priimta mirties priežasčių kodavimo sistema atitinkamoje valstybėje. Kai kuriose valstybėse mirties priežastimi nurodoma galutinė komplikacija, tiesiogiai sukėlusį mirtį, kitose šalyse mirties priežastimi priimta nurodyti pagrindinę ligą, o ne jos komplikacijas. Dėl šių priežasčių duomenys yra skirtingi. 2000–2017 m. JAV mirčių skaičius priskiriamas AL išaugo 145 %, o mirčių dėl širdies ir kraujagyslių ligų sumažėjo 9 %. Jungtinėse Amerikos Valstijose AL yra šešta pagal dažnį mirties priežastis visoje populiacijoje ir penkta pagal dažnį mirties priežastis 65 metų ir vyresniems žmonėms [9]. 2017 m. demencija buvo pagrindinė mirties priežastis Jungtinėje Karalystėje. 16,3 % moterų ir 8,7 % vyrų 2017 m. JK mirė nuo Alzheimerio ligos ir kitų demencijų ir tai yra pagrindinė mirties priežastis tarp moterų ir antra pagal dažnį mirties priežastis tarp vyrų [10].

3.2. Diagnostiniai kriterijai

AL diagnozuoti naudojama keletas diagnostinių kriterijų grupių. Klinikinėje praktikoje AL diagnostikai dažniausiai naudojami Nacionalinio neurologinių, elgsenos sutrikimų ir insulto instituto bei Alzheimerio ligos ir susijusių sutrikimų asociacijos NINCDS-ADRDA (angl. *The National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association*) kriterijai [14]. Jais remiantis patvirtintas LR sveikatos apsaugos ministro 2000 m. liepos 4 d. įsakymas N 382 „Dėl Alzheimerio ligos diagnozavimo ir gydymo metodų bei Alzheimerio ligos diagnostinių kriterijų patvirtinimo“ [15].

Pagal NINCDS-ADRDA kriterijus išskiriamos kelios AL diagnozės patikimumo kategorijos: tikra (angl. *definite*), tikėtina (angl. *probable*) ir galima (angl. *possible*) Alzheimerio liga [14]. Tikra AL, remiantis NINCDS-ADRDA kriterijais, nustatoma tik patvirtinus AL jai būdingais histopatologiniais galvos smegenų radiniais, atlikus galvos smegenų biopsiją ar autopsiją. Pagal klinikinius požymius galima nustatyti tikėtiną arba galimą ligos diagnozę [14, 15].

Tikėtiną AL klinikiniai diagnostikos kriterijai yra šie [14–16]:

- demencija, nustatyta kliniškai, dokumentuota MMSE, Blessedo demencijos skale ar neuropsichologiniu tyrimu;
- dviejų ar daugiau pažinimo procesų defektai;
- progresuojantis atminties ir kitų kognityvinių funkcijų blogėjimas;
- sąmonės sutrikimų nebuvimas;
- susergama 40–90 metų amžiaus;
- nėra sisteminio susirgimo ar kitos smegenų ligos, dėl kurių gali sutrikti kognityviniai procesai.

Tikėtiną Alzheimerio ligos diagnozę paremia:

- progresuojantis specifinių kognityvinių funkcijų (kalbos, motorinių įgūdžių, suvokimo) sutrikimas;
- sutrikusi kasdienė gyvenimo veikla;
- teigiama panašių susirgimų šeiminė anamnezė, ypač jei ji yra patvirtinta patomorfologiškai;
- normalūs laboratoriniai (normalus smegenų skysčio tyrimas), elektrofiziologiniai (normali ar nespecifiškai pakitusi elektroencefalograma (EEG)) tyrimai, neurovizualiniuose tyrimuose (galvos smegenų kompiuterinė tomografija (KT), magnetinio rezonanso tomografija (MRT)) stebimi smegenų atrofijos požymiai.

Požymiai, verčiantys abejoti tikėtiną Alzheimerio ligos diagnozę:

- staigi ligos pradžia;

- randami židininiai neurologiniai simptomai (hemiparezė, koordinacijos ir jutimų sutrikimai ankstyvoje ligos stadijoje, regėjimo sutrikimai);
- sutrikusi eisena, traukulių priepuoliai ligos pradžioje ar ankstyvoje jos stadijoje.

Galima Alzheimerio liga diagnozuojama:

- esant demencijos sindromui ir nesant kitų neurologinių, psichikos ar sisteminių susirgimų, galinčių sukelti demenciją, kai ligos pradžia ir klinikinė eiga pasireiškia atipinėmis formomis;
- esant kitai sistemei ar smegenų ligai, galinčiai sukelti demenciją, tačiau nelaikoma pagrindine demenciją sukėlusia priežastimi;
- kai yra vienas didelis palaiptisui progresuojantis kognityvinių procesų defektas ir nėra kitų šį defektą paaiškinančių priežasčių.

Nuo NINCDS-ADRDA kriterijų publikavimo atsirado daug naujos informacijos apie AL, šios ligos supratimas ženkliai pagerėjo. Buvo sukurta aukšto diagnostinio tikslumo biologinių žymenų, tačiau šiuo metu ne visi diagnostiniai biologiniai žymenys yra lengvai prienami klinikinėje praktikoje, išskyrus stambius mokslinius centrus. Kai kurie iš tyrimų yra brangūs arba tam, kad juos atlikti, būtina atlikti invazines procedūras (juosmeninę punkciją).

Klinikinėje praktikoje, diagnozuojant AL, būtinas galvos smegenų neurovizualinis tyrimas [15]. Atliktame galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijos tyrime stebimi struktūriniai galvos smegenų pokyčiai: medialinės smilkininės srities, vadinamosios entorinalinės žievės ir hipokampo, atrofija. Vertinant medialinės smilkininės skilties atrofiją MRT tyrime atliekami hipokampo tūrio kokybiniai ir kiekybiniai skaitmeniniai matavimai. Hipokampo tūrio matavimai gali patikimai atskirti sergančius AL nuo sveikų asmenų, jų jautrumas ir specifiškumas siekia 85 % [17, 18]. Medialinės smilkininės srities atrofija randama 71–96 % sergančių AL demencija, 59–78 % esant lengvam kognityviam sutrikimui (LKS) sergant AL ir tik 29 % sveikų asmenų esant normaliam senėjimui. Tokios lokalizacijos galvos smegenų žievės atrofija yra su AL susijusios neurodegeneracijos biožymuo [19, 20].

Galvos smegenų MRT yra struktūrinės vizualizacijos metodas. Funkcinius neurovizualinius pokyčius leidžia stebėti smegenų metabolizmą vertinanti pozitronų emisijos tomografija (PET) su fluordeoksi gliukoze (FDG-PET) [18, 20]. Molekulinio vaizdinimo metodai: pozitronų emisijos tomografija su C-Pittsburgo medžiaga B (angl. *¹¹C-Pittsburgh compound B*, PiB-PET), ¹⁸F-flutemetamoliu, ¹⁸F-florbetabenu ir ¹⁸F-florbetapiru suteikia galimybę kiekybiškai vertinti amiloido kaupimąsi smegenyse. Pozitronų emisijos

tomografija su Tau specifiniais molekuliniais žymenimis (Tau PET) leidžia vaizdinti Tau baltymo depozitus neurofibriliniuose tinkleliuose galvos smegenų neuronuose, tačiau Tau baltymo žymenys yra naudojami tik mokslo tikslais, bet neregistruoti platinimui rinkoje taikyti klinikinėje praktikoje [21–24].

Tiriant smegenų skystį nustatomi AL biologiniai žymenys: 42 amino rūgštis turintis beta amiloidas ($A\beta 1-42$), 40 amino rūgščių turintis beta amiloidas ($A\beta 1-40$), fosforilintas Tau baltymas p-Tau (angl. *phosphorylated Tau*), bendras Tau baltymas t-Tau (angl. *total Tau*) [20, 24–26].

2005 m. tarptautinė darbo grupė (angl. *International Working Group, IWG*) atnaujino NINCDS-ADRDA diagnostinius kriterijus. Atnaujinti kriterijai apima prodrominę ligos stadiją ir įtraukia biologinius žymenis į AL kriterijus (žr. 1 lentelę) [20].

1 lentelė. Atnaujinti Alzheimerio ligos diagnostiniai kriterijai

Tikėtina AL: A plius vienas ar daugiau palaikančių požymių B, C, D ar E

Pagrindiniai diagnostiniai kriterijai

A. Ankstyvas ir žymus epizodinės atminties sutrikimas, kuris atitinka šiuos kriterijus:

1. Palaipsniui progresuojantis atminties sutrikimas per 6 paskutinius mėnesius ir daugiau, išsakomas paciento ar pacientą prižiūrinčių asmenų.
2. Kognityviais testais nustatytas reikšmingas epizodinės atminties sutrikimas, kurio nekoreguoja priminimas.
3. Ligos pradžioje gali būti tik izoliuotas epizodinės atminties sutrikimas ar kartu su kitų kognityvinių funkcijų defektais.

Paremiantys požymiai

B. Medialinės smilkininės skilties atrofija

- hipokampo, entorinalinės žievės, migdolinio kūno tūrio sumažėjimas nustatomas MRT kokybiniais ir kiekybiniais matavimais.

C. Pakitę smegenų skysčio biožymenys

- sumažėjusi $A\beta 1-42$ koncentracija, padidėjusi t-Tau baltymo ar p-Tau baltymo koncentracija ar visų trijų kombinacija;
- galimai nauji validizuoti žymenys ateityje.

D. Specifiniai pakitimai PET

- sumažėjęs gliukozės metabolizmas abipus tik smilkininėse arba smilkininėse ir momeninėse skiltyse;

- nustatomi pakitimai atliekant tyrimą su kitais ligandais: Pittsburgo komponentu B ar 2-(1-{6-[(2- [¹⁸F] -fluoretil)(metil)amino]-2-naftil}etiliden) malononitrilas (FDDNP).

E. Nustatyta autosominė dominantinė AL mutacija esant šeiminei anamnezei

Neįtraukimo kriterijai

Anamnezė:

- staigi pradžia;
- ankstyvas atsiradimas tokių simptomų: eisenos sutrikimas, priepuoliai, elgesio sutrikimai.

Klinikiniai požymiai:

- židininė neurologinė simptomatika: hemiparezė, jutimo sutrikimai, regėjimo sutrikimai;
- ankstyva ekstrapiramidinė simptomatika.

Kitos ligos, galinčios sukelti atminties sutrikimus:

- ne AL demencija;
- didžioji depresija;
- galvos smegenų kraujotakos ligos;
- metaboliniai ar toksiniai sutrikimai;
- MRT nustatomi medialinių temporalinių skilčių pažeidimai, susiję su infekcija ar insultu.

Tikra AL:

- yra ir klinikinių požymių, ir būdingų histopatologinių galvos smegenų pokyčių, atlikus galvos smegenų biopsiją ar autopsiją;
- yra ir klinikinių požymių, ir nustatytos mutacijos 1, 14 ar 21 chromosomoje.

2011 m. Nacionalinis senėjimo institutas ir Alzheimerio asociacija (angl. *National Institute on Aging and Alzheimer Association*, NIA-AA) sukūrė tris atskiras diagnostikos rekomendacijas: demencijai sergant Alzheimerio liga, amnestiniam LKS (aLKS arba prodrominei AL) ir ikiklinikinei AL diagnozuoti, kurios 2018 m. buvo peržiūrėtos, atnaujintos ir sujungtos į vienas rekomendacijas kartu pritaikant visiškai naują AL apibrėžimą, paremtą tik patomorfologiniais rodikliais ir juos atspindinčiais biožymenimis preklinikinei AL, prodrominei AL (aLKS) ir demencijai, sergant AL. 2011 metų NIA-AA diagnostiniai kriterijai AL demencijai diagnozuoti yra pagrįsti

klinikiniais kriterijais, tačiau įtrauktas yra ir biologinių AL žymenų nustatymas. Atnaujinti 2018 metų kriterijai kol kas skirti moksliniams ir vaistų klinikiškiams tyrimams ir nėra privalomai taikomi įprastinėje klinikinėje praktikoje, bet ši išimtis klinicinei praktikai daroma tik atsižvelgiant į reikalingų biologinių žymenų šiuo metu gana ribotą prieinamumą ir nemažą kainą. NIA-AA 2018 metų diagnostiniai kriterijai remiasi tik specifiniais AL ir neurodegeneracijos proceso biologiniais žymenimis. Yra išskirtos trys biožymenų grupės: β amiloidas, pataloginis Tau baltymas ir neurodegeneracija, kurie įvardijami kaip AT(N) žymenų sistema [7]. AT(N) klasifikacija apima tiek neurovizualinius, tiek smegenų skysčio biologinius žymenis (žr. 2 lentelę).

2 lentelė. AT(N) biologinių žymenų grupavimas

Biologinių žymenų grupė	Biologiniai žymenys
A: β amiloido sankaupos ar susiję pataloginiai pakitimai	Smegenų skystyje A β 1-42 kiekis ar A β 1-42/A β 1-40 santykis PET amiloidas
T: neurofibriliniai tinkleliai ar susiję pataloginiai pakitimai	Smegenų skystyje p-Tau kiekis Tau PET
(N) neurodegeneracija	MRT struktūriniai pakitimai FDG-PET Smegenų skystyje t-Tau kiekis

Kiekvienas asmuo pagal turimą biožymenų profilį gali būti priskirtas vienai iš trijų kategorijų: normalūs AL biožymenys, AL būdingi pakitimai ir ne AL būdingi pataloginiai pakitimai [7] (žr. 3 lentelę).

3 lentelė. AT(N) profiliai

AT(N) profilis	Biožymenų kategorija
A-T-(N)-	Normalūs AL biožymenys
A+T-(N)-	AL pataloginiai pakitimai
A+T+(N)-	Alzheimerio liga
A+T+(N)+	Alzheimerio liga
A+T-(N)+	Alzheimerio ir įtariami lydintys ne Alzheimerio ligos pataloginiai pakitimai
A-T+(N)-	Ne AL būdingi pataloginiai pakitimai
A-T-(N)+	Ne AL būdingi pataloginiai pakitimai
A-T+(N)+	Ne AL būdingi pataloginiai pakitimai

Nors ir žinoma, kad AL būdingi patologiniai pakitimai prasideda vidutiniškai du dešimtmečius iki simptomų atsiradimo [19], tačiau iki šiol nėra paprasto, nebrangaus ir neinvazinio tyrimo, skirto AL diagnozuoti iki simptomų atsiradimo. Biologiniai žymenys, rodantys laipsnišką amiloido ir Tau baltymo kaupimąsi smegenyse bei smegenų skystyje, vertinami matuojant Aβ1-42 ir p-Tau koncentracijas, leidžia anksti ir tiksliai diagnozuoti Alzheimerio ligą [27].

3.3. Etiologija

Dauguma AL atvejų yra sporadiniai ir pirminė ligos etiologija nežinoma. Yra nustatyti tam tikri rizikos veiksniai, kurie gali būti nemodifikuojami (amžius, lytis, šeiminė anamnezė, genetiniai veiksniai) ir modifikuojami, negenetiniai veiksniai. Negenetiniai veiksniai gali būti suskirstyti į metabolinius: hiperhomocisteinemija, hipercholesterolemija, hiperinsulinemija, vitaminų trūkumas (tiamino, piridoksino, kobalamino ir folio rūgšties, cholekalciferolio) ir kitus veiksnius: galvos smegenų trauma, pirminė arterinė hipertenzija, rūkymas. Manoma, kad jie sukelia oksidacinį stresą: mitochondrijų disfunkciją, pataloginių baltymų akumuliaciją ir uždegiminį atsaką [28].

3.3.1. Amžius

Remiantis mokslinių tyrimų duomenimis, svarbiausias AL rizikos veiksnys – amžius. Ilgėjant išgyvenamumui, vyresnio amžiaus žmonių daugėja [29]. Prognozuojama, kad 2015–2030 m. pasaulyje 60 metų ir vyresnių žmonių skaičius išaugs iki 56 % [29]. Senėjimas – tai procesas, apimantis kiekvieną organizmo ląstelę, organą ir sistemą. Smegenų senėjimas didina riziką susirgti AL dėl lėtėjančio gliukozės metabolizmo, mitochondrijų disfunkcijos, imuninių ir uždegiminių reakcijų, beta amiloido susidarymo ir kaupimosi, cholesterolio homeostazės disreguliacijos, baltosios smegenų medžiagos degeneracijos ir sumažėjusių regeneracinių galimybių [29].

3.3.2. Lytis ir išsilavinimas

Moterys AL serga dažniau nei vyrai. Šį skirtumą bandoma aiškinti anatominiiais, biologiniais skirtumais, socialiniais ir kultūriniais aspektais. Visose amžiaus grupėse moterų sergamumas AL yra didesnis nei vyrų [30, 31]. Manoma, kad amžiaus grupėje virš 80 metų viena iš priežasčių, dar labiau

padidinti sergančių moterų dalį, yra ilgesnė jų gyvenimo trukmė nei vyrų, o kadangi amžius yra pagrindinis rizikos veiksnys, AL paplitimas tarp moterų yra didesnis nei vyrų [30–32]. Moterys dažniau kenčia nuo nutukimo, cukrinio diabeto, kurie taip pat didina AL išsivystymo tikimybę [31]. Kita galima priežastis – sumažėjęs estrogenų kiekis pomenopauzės laikotarpiu, kurie turi apsauginį poveikį mitochondrijoms [31, 33, 34], saugo neuronus nuo oksidacinio streso, gerina neuroplastiškumą, slopina Aβ amiloido susidarymą ir/arba didina jo skilimą ir klirensą [31, 34].

Beveik dvidešimt metų vyravo nuomonė, kad moterys, turinčios APOE (apolipoproteino E geno) vieną ar du ε4 alelius, turi didesnę Alzheimerio ligos išsivystymo riziką nei vyrai, turintys tą patį ε4 alelių skaičių. Pirma didelė APOE4 studijų metaanalizė patvirtino ryšį ir nustatė, kad moterims, turinčioms vieną APOE ε4 alelį, rizika susirgti AL yra keturis kartus didesnė, lyginant su moterimis, turinčiomis du APOE ε3 alelius, o vyrams, turintiems vieną APOE ε4 alelį, rizika susirgti AL yra maža arba nedidėja [35]. Tačiau pastaruoju metu ir vyrai, ir moterys, turintys ApoE ε4 alelį, laikomi turintys vienodą riziką susirgti AL [36]. Tiek vyrams, turintiems APOE ε3/ε4, tiek moterims, turinčioms APOE ε3/ε4, rizika susirgti AL per visą 55–85 metų gyvenimo trukmę yra vienoda, tačiau moterys, lyginant su vyrais, turi didesnę riziką susirgti AL 65–75 metų amžiaus grupėje. Tiek vyrai, tiek moterys, turintys APOE ε3/ε4, turi vienodą riziką susirgti LKS 55–85 metų amžiaus grupėje, bet moterys turi didesnę riziką 55–70 metų amžiaus grupėje [36].

Aukštesnis išsilavinimas ir didesnis kognityvinis rezervas atitolina Alzheimerio ligos su demencija pasireiškimo laiką ir turi vienodą įtaką tiek moterims, tiek vyrams [28, 30, 38, 39, 40].

3.3.3. Genetiniai veiksniai

Gerai žinomos patogeninės mutacijos, paveldimos autosominiu dominantiniu būdu su 100 % penetracija trijuose genuose: amiloido prekursoriaus baltymo (proteino) (APP) geno, esančio 21-ojoje chromosomoje, presenelino 1 geno (PSEN1), esančio 14-ojoje chromosomoje, ir presenelino 2 geno (PSEN2), esančio 1-ojoje chromosomoje. Šios mutacijos sukelia paveldimą ankstyvos pradžios AL [41]. Šios trys mutacijos sukelia APP proteolizės sutrikimus ir susidaro 38–43 amino rūgštis turintis beta amiloidinis baltymas [42]. Paveldima AL sudaro apie 1 % visų AL (ankstyvos ir vėlyvos pradžios AL) atvejų [41].

Plačios genomo studijos (angl. *Genome Wide Association Studies*, GWAS) nustatė polimorfizmą genų, susijusių su vėlyvos pradžios AL rizika: ABCA7, BIN1, CASS4, CD33, CD2AP, CELF1, CLU, CR1, DSG2, EPHA1,

FERMT2, HLA-DRB5, HLA-DRB1, INPP5D, MS4A, NME8, PICALM, PTK2B, SLC24H4, RIN3, SORL1, ZCWPW1, TREM2. Visi šie genai daro įtaką vienam iš procesų: lipidų metabolizmui, endocitozei arba uždegiminiui atsakai, kurie turi įtakos ligos patogenezei [42, 43].

Reikšmingiausias šiuo metu žinomas vėlyvos pradžios AL genetinis rizikos veiksnys yra 19 chromosomoje esančio APOE geno $\epsilon 4$ alelis [42].

Apolipoproteinas E (ApoE) yra reikšmingas kraujyje cirkuliuojančių mažo tankio ir labai mažo tankio lipoproteinų komponentas, kuris reguliuoja šių lipoproteinų patekimą į ląsteles, prisijungdamas prie ApoE receptorių, kurie priskiriami mažo tankio lipoproteinų receptoriams [44]. ApoE sintezuojamas centrinės nervų sistemos (CNS) astrocituose ir kepenyse. CNS ApoE ne tik koordinuoja trigliceridų ir cholesterolio transportą, bet taip pat yra svarbus neuronų augimui, sinapsių plastiškumui ir membranų atsistatymui [29, 44].

APOE genas turi tris skirtingus alelius ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$), kurie koduoja tris skirtingas ApoE baltymo izoformas (ApoE2, ApoE3 ir ApoE4), sudarytas iš 299 amino rūgščių. Izoformos viena nuo kitos skiriasi viena ar dviem amino rūgštimis: ApoE2 (Cys112, Cys158), ApoE3 (Cys112, Arg158) ir ApoE4 (Arg112, Arg158) [44, 46]. APOE $\epsilon 3$ alelis yra dažniausias ir sudaro iki 80 % iš visų APOE geno alelių visoje populiacijoje [47]. Priklausomai nuo genų sudarančių alelių galimi šeši skirtingi genotipai: APOE2/2, APOE2/3, APOE3/3, APOE2/4, APOE3/4 ir APOE4/4. Dažniausias genotipas yra APOE $\epsilon 3/\epsilon 3$ [47, 48]. Genetinių ir epidemiologinių tyrimų metu nustatyta, kad APOE $\epsilon 4$ alelis didina riziką susirgti tiek vėlyvos, tiek ankstyvos pradžios AL [48] ir yra susijęs su jaunesniu demencijos pradžios pasireiškimo amžiumi [49]. Vienas APOE $\epsilon 4$ alelis padidina riziką susirgti AL 3–4 kartus, o turint du $\epsilon 4$ alelius rizika susirgti AL yra 12–20 kartų didesnė [50]. APOE $\epsilon 4$ alelis didina riziką LKS progresuoti į demenciją [48]. Skaičiai, priklausomai nuo tirtos populiacijos (skirtinga etninė grupė, geografinė padėtis) gali skirtis, tačiau nurodoma, kad APOE $\epsilon 4$ dažnumas sveikojoje populiacijoje sudaro 15–20 % ir 50–60 % – sergančiųjų AL populiacijoje [51]. Apie 7–8 % sveikos populiacijos turi APOE $\epsilon 2$ alelį, o alelio dažnis sergančiųjų vėlyvos pradžios AL yra tik 2,8–4,5 % [44]. APOE $\epsilon 2$ alelis pasižymi apsauginiu poveikiu, t. y. mažina riziką susirgti AL ir vėlina ligos pradžią [42, 44, 49]. APOE $\epsilon 4$ alelis susijęs su pakitusiu sinapsių plastiškumu, padidėjusiu A β 1-42 tirpaus oligomero kiekiu, padidėjusiu oligomero stabilumu ir sumažėjusiu jo klirensu, padidėjusiu neuritinių amiloidinių plokštelių susidarymu, hipokampo atrofija, kurią lydi uždegimas, smegenų gliukozės hipometabolizmas, mitochondrijų disfunkcija, lipidų ir cholesterolio metabolizmo sutrikimai, cerebrovaskulinė disfunkcija. Net sveikiems, APOE $\epsilon 4$ turintiems asmenims, stebimas sumažėjęs smegenų gliukozės metabolizmas su AL susijusiose smegenų

sirtyse, pablogėjęs ląstelių funkcinis ryšys, stebimas greitesnis kognityvinių funkcijų blogėjimas vyresniame amžiuje [48, 50, 52, 53].

APOE ϵ 4 alelio ir išeičių po galvos smegenų traumos metaanalizė rodo [54], kad galvos smegenų traumos išėitys, praėjus 6 mėnesiams po traumos, yra blogesnės turintiems APOE ϵ 4 alelį. Galvos smegenų trauma didina riziką susirgti AL ir ši rizika akivaizdžiai yra didesnė pacientams su APOE ϵ 4 aleliu. Retrospektyviai nustatyta, kad, patyrus galvos smegenų traumą ir turint vieną APOE ϵ 4 alelį, A β amiloido plokštelės smegenyse randamos 35 % pacientų, patyrus traumą ir turint du APOE ϵ 4 alelius – 100 %, neturint nė vieno APOE ϵ 4 alelio, A β amiloido plokštelės smegenyse randamos tik 10 % pacientų. Manoma, kad tai susiję su sumažėjusiu šio alelio gebėjimu atstatyti ir remodeluoti sinapses, apsaugoti neuronus nuo pažeidimo, lyginant su APOE ϵ 3 aleliu [48, 50].

3.3.4. Kiti rizikos veiksniai

Tam tikrų medžiagų trūkumas didina arba mažina riziką susirgti AL. Vitaminų B, E, C ir folio rūgšties trūkumas didina riziką susirgti AL. Kai kurie tyrimai rodo, kad Viduržemio jūros dieta, gausi daržovių, ankštinių, vaisių, javų ir nesočiųjų riebiųjų rūgščių, mažina riziką susirgti AL ir mirštamumą. Arbata, kava taip pat susijusi su sumažėjusia AL rizika [28, 53]. Nikotinas, kuris gaunamas rūkant, gerina kognityvines funkcijas, reguliuodamas acetilcholino neurotransmisiją ir taip mažina AL riziką [28], tačiau tyrimų duomenys yra prieštaringi.

Folio rūgštis, mažindama homocisteino koncentraciją kraujyje, gali sumažinti riziką susirgti AL, tačiau sergant AL nepagerina pažintinių funkcijų [55]. Hipercholesterolemija vidutiniame amžiuje didina riziką susirgti AL. Ankstesnių tyrimų duomenimis, statinų vartojimas sumažina AL riziką ir pagerina pažintines funkcijas sergant lengvo laipsnio Alzheimerio liga, tačiau vėlesni daugiacentriai tyrimai to nepatvirtino [55].

Endotelis atlieka lemiamą vaidmenį palaikant kraujagyslių sienelių vientisumą ir išsaugant metabolinę homeostazę. Endotelio disfunkcija yra pagrindinis etiologinis veiksnys, lemiantis vidutinio sunkumo ar sunkias vaskulopatijas stebimas tiek sergantiems II tipo cukriniu diabetu, tiek Alzheimerio liga. Lėtinė hiperglikemija sukelia patologinius procesus kraujagyslių sienelėse: lygiųjų raumenų ląstelių disfunkciją, kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (VEGF) hiperprodukciją, lėtinį uždegimą, hemodinaminę disreguliaciją, sutrikusią fibrinolizę ir padidėjusią trombocitų agregaciją bei mitochondrijų disfunkciją, oksidacinį stresą [56]. Ryšys tarp AL ir cukrinio diabeto buvo patvirtintas dar 1996 m. Roterdamo klinikinės

studijos duomenimis [57]. Antro tipo cukrinis diabetas 1,9 karto didina riziką susirgti AL, o sergančiųjų sunkesniu cukriniu diabetu ir kuriems reikalingas gydymui insulinas rizika susirgti AL didėja iki 4,3 karto [58]. Žinoma, kad gliukozės metabolizmo sutrikimai, rezistencija insulinui, smegenų atrofija būdinga sergant ir antro tipo cukriniu diabetu, ir AL. Yra daug metabolinių sutrikimų: hiperglikemija, hiperinsulinemija, dislipidemija, kurie aktyvuoja A β akumuliaciją, oksidacinį stresą, uždegiminį atsaką, tačiau vis dar nėra pilnai aišku, kas inicijuoja neuronų disfunkciją ir neurodegeneraciją [53, 59, 60, 61].

3.4. Alzheimerio ligos patogenezė

AL būdingi tam tikri histopatologiniai pokyčiai. Pagrindiniai patomorfologiniai požymiai yra ekstraląstelinės neuritinės beta amiloido plokštelės, intraląsteliniai neurofibriliniai tinkleliai (NFT) ir neuropiliniai siūlai (angl. *neuropil threads*), kurių pagrindinė sudedamoji medžiaga yra hiperfosforilintas Tau baltymas [62]. Sumažėjęs sinapsių kiekis, neuronų degeneracija ir žūtis [63], oksidacinis stresas lydi šiuos pažeidimus, kurie galiausiai sukelia neurodegeneraciją [55]. Ligai progresuojant išplitęs neuronų žuvimas sukelia smegenų atrofiją, kuri ryškiausia būna medialinių temporalinių skilčių žievės, hipokampo, entorinalinės žievės, parietalinių skilčių, o galiausiai apima beveik visą didžiųjų smegenų pusrutulių žievę. Žievinių, hipokampo, migdolinio kūno, priekinių bazinių smegenų branduolių, Meynerto branduolio neuronų degeneracija ir nutrūkę tarpusavio ryšiai sukelia neurotransmiterinių sistemų pažeidimus [64].

Aloyzas Alzheimeris 1907 m. pirmą kartą aprašė klinikinius ir patologinius pakitimus sergant AL. Nuo 1920 m. žinoma, kad sergančiųjų AL smegenyse randama amiloido, tačiau iki pat 1980 m. buvo manoma, kad amiloidas yra antrinis pakitusių imunoglobulinų produktas. 1984 m. Glenneris ir Wongas nustatė, kad sergančiųjų AL amiloido molekulinė struktūra yra savita ir gali būti susijusi su AL etiologija [65].

Beta amiloidas (A β) yra trumpas baltymo grandinės fragmentas, susidarantis suskaidžius transmembraninį amiloido prekursoriaus baltymą (angl. *protein*) (APP) dviem fermentais: beta sekretaze ir gama sekretaze. Veikiant beta sekretazei susidaro ekstraląstelinis tirpus sAPP β (angl. *soluble*) segmentas, o toliau skaidant gama sekretazei susidaro patologiški 38–43 amino rūgštis turintys β -amiloido peptidai [66, 67]. A β 1–40 yra dažniausiai randama izoforma sergančiųjų AL smegenyse ir kraujagyslėse, o A β 1–42 peptidas yra labiausiai amiloidogeninis, sudaro β -amiloidinių plokštelių šerdį ir įtraukia A β 1–40 peptidą į plokšteles [64]. Vadinamojoje „amiloido kaskados

hipotezėje“ beta amiloidas, ypač A β 1-42, yra pradinis įvykis ir nuolatinė varomoji jėga ligos procese. Kai beta amiloido gamyba nusveria beta amiloido klirensą, tolesni baltymo konformaciniai pokyčiai lemia toksiškų oligomerų, fibrilių agregaciją ir senilinių plokštelių susidarymą, galiausiai sukelti neuronų degeneraciją ir pažintinių funkcijų blogėjimą [55]. Amiloido oligomerai, fibrilės ir senilinės plokštelės pasižymi skirtingu neurotoksiškumu. Manoma, kad oligomerai ir tarpiniai amiloidiniai baltymai yra labiausiai toksiškos formos. Jie veikia sinapses pažeisdami sinapsių struktūrą ir sutrikdydami jų funkcionavimą, o beta amiloido fibrilės veikia lokaliai neurotoksiškai ir prouždegimiškai šalia plokštelės [55, 62, 66]. Neamiloidogeninės (normalaus senėjimo) trajektorijos metu APP daugiausia suskaidomas alfa sekretazės ir susidaro tirpus sAPP α fragmentas [66, 67], kuris yra labai svarbus proliferacinis faktorius neuroninėms ir neneuroninėms kamieninėms ląstelėms. sAPP α ir sAPP β normaliai susidaro santykiu 9:1 ir abu kartu stimuliuoja neuroninių ląstelių proliferaciją ir diferenciaciją [66].

Tau baltymas – tai ląstelių mikrotubules stabilizuojantis baltymas, priklausantis su mikrotubulėmis susijusių baltymų šeimai [68]. Baltymą koduoja vienas genas, MAPT (angl. *microtubule associated protein tau*) esantis 17q21.31 chromosomoje [69]. Smegenyse Tau baltymas daugiausia ekspresuojamas neuronuose. Subrendusiuose neuronuose Tau baltymas daugiausia randama aksonuose ir ši baltymo lokalizacija didina aksoninio transporto efektyvumą [68, 69].

Tau baltymą sudaro 4 struktūriniai ir funkciniai domenai: N-terminalinis regionas, su mikrotubulėmis jungiantis pasikartojantis (angl. *microtubule-binding repeat (MBR)*) regionas, prolinu gausus regionas ir C-terminalinis regionas [68]. Žmogaus smegenyse egzistuoja šešios Tau baltymo izoformos, turinčios 352–441 amino rūgštį. Izoformos susidaro priklausomai nuo N-terminalinio regiono tarpų kiekio (0N, 1N, 2N) ir antrojo pasikartojančio regiono kiekio (3R arba 4R). Izoformų santykis smegenyse keičiasi priklausomai nuo smegenų raidos stadijos. Ankstyvo smegenų vystymosi metu dominuoja 3R izoforma, o subrendusiose smegenyse 3R ir 4R ekspresuojamos panašiu santykiu, o 1N, 0N ir 2N atitinkamai sudaro 54 %, 37 % ir 9 % bendrojo Tau baltymo kiekio [69, 70]. Manoma, kad šie izoformų santykio skirtumai ir lemia kintantį neuronų plastiškumą ir yra būtini normaliam funkcionavimui. Šiam santykiui pakitus prasideda neurodegeneracija [70].

Per MBR regioną Tau baltymas jungiasi su mikrotubulėmis, jas stabilizuoja, skatina aksono augimą ir lemia neuronų poliškumą [68, 70]. Tik 20–50 % Tau yra susijungęs su mikrotubulėmis [70]. N-terminalinis regionas veikia kaip tarpiklis, padedantis atskirti mikrotubules ir palaiko ryšį su

membranos komponentais, tokiais kaip aneksinas 2 [69]. Tau baltymas per prolino gausų regioną sąveikauja su fermentais, pavyzdžiui, fostaftatazėmis. Trumpasis C-terminalinis regionas dalyvauja slopinant Tau baltymo polimerizaciją ir šio regiono sutrumpėjimas galimai yra susijęs su Tau baltymo filamentų formavimusi sergant AL [68].

Po antrojo baltymų sintezės etapo Tau baltymas modifikuojamas. Svarbiausias modifikacijos kelias yra Tau fosforilinimas, veikiant kinazėms. Fosforilo grupę baltymas gali prisijungti daugelyje vietų. Padidėjęs fosforilinimas mažina Tau baltymo afinitetą mikrotubulėms, suteikia jam dinaminių savybių, kurios yra svarbios neuronų plastiškumui [68]. Patologinis fosforilinimas yra pagrindinis Tau agregacijos veiksnys, dėl to susidaro intraląsteliniai Tau baltymo agregatai – neurofibriliniai tinkleliai [62]. Pati baltymo molekulė sudaro palankias sąlygas formuoti Tau agregatams, nes turi daug prolino ir lizino amino rūgščių ir 85 potencialias fosforilinimo sritis [68]. Žmogaus smegenyse normaliomis fiziologinėmis sąlygomis vienam moliui Tau baltymo tenka 2–3 moliai fosfato, o patologinės būklės metu šis santykis padidėja iki 7–8 molių. Tai sukelia padidintą Tau baltymo fosforilinimą. Hiperfosforilinimas vyksta dėl padidėjusio kinazių aktyvumo ir sumažėjusio fosfatazių aktyvumo [68]. Yra nustatyta apie 15 kinazių, kurios lemia patologinį fosforilinimą. Hiperfosforilintas Tau baltymas atsiskiria nuo mikrotubulių, didėja jo kiekis citoplazmoje, susidaro baltymo agregatai, formuojantys netirpius filamentus, kurie sudaro neurofibrilinius tinklelius, neuropilių siūlus. Fiziologinis Tau baltymas kaupiasi aksone, o hiperfosforilintas Tau baltymas užpildo neurono kūną, dendritus, sąveikauja su kitais ląstelės baltymais, užima jų vietą ląstelėje ir taip sutrikdo jų funkciją [68, 70]. AL progresuojant, Tau baltymas sąveikauja su aktyviais karbonilo junginiais, susiformuoja dar sudėtingesni gliukuoti galutiniai produktai, kurie yra atsparūs proteolizei ir taip dar labiau skatinama agregacija [70].

Nors ankstesnių tyrimų duomenimis buvo manoma, kad Tau baltymas yra tik pasyvus vėlyvosios stadijos ligos žymuo, daugybe naujų tyrimų įrodyta, kad Tau baltymas yra aktyvus ląstelių žūties iniciatorius [66].

NFT pirmiausia atsiranda entorinalinėje žievėje. NFT sukeltas pažeidimas žymiai stipriau koreliuoja su pažintinių funkcijų blogėjimu nei beta amiloido sukeltas pažeidimas. NFT išplitimas į naująją žievę susijęs su preklinikinės AL perėjimu į klinikinę AL stadiją [66, 71].

1970–1980 m. atlikta nemažai tyrimų, kuriais atkreiptas dėmesys į acetilcholino svarbą pažinimo funkcijoms. 1976 m. Davies ir Maloney iš savo originalių stebėjimų pirmieji aprašė sumažėjusį cholinerginių neuronų kiekį smegenų audinyje, gautame autopsijos metu iš pacientų sergančių AL [72]. Taip buvo pradėta vystyti cholinerginė AL hipotezė, kuri teigia, kad vyksta

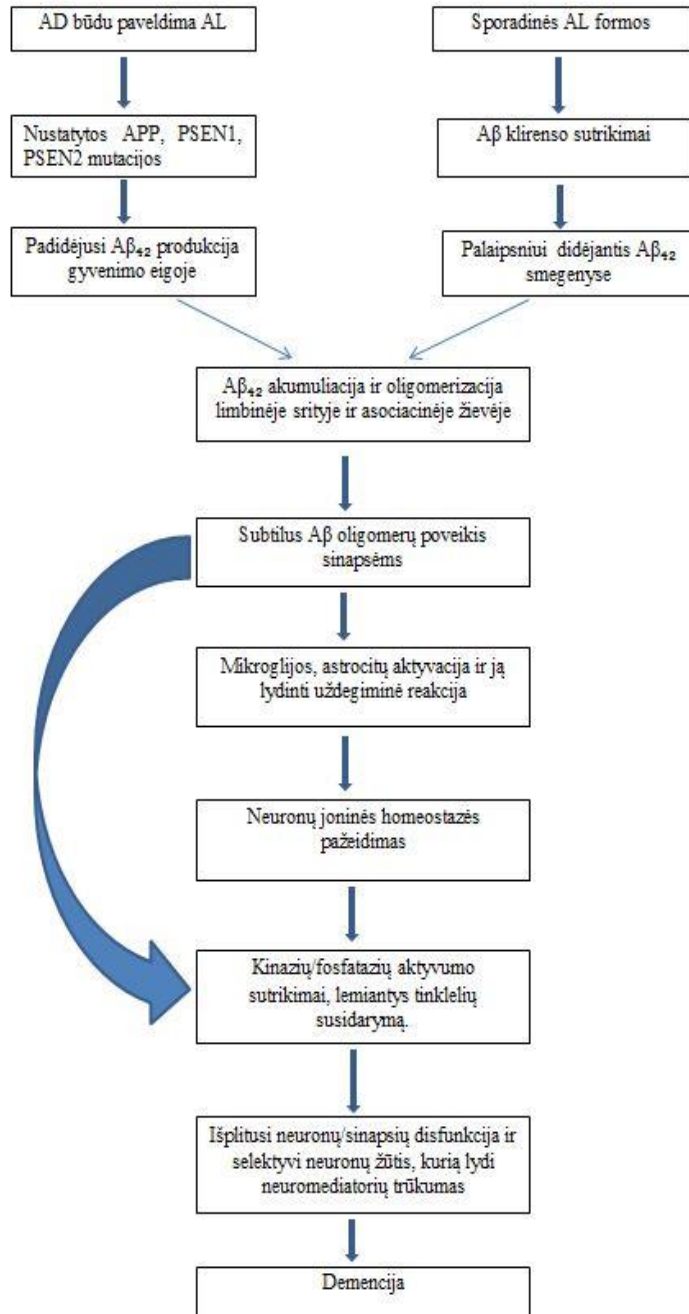
cholinerginių neuronų žūtis smegenų pamato branduoliuose, todėl mažėja acetilcholino kiekis smegenų žievėje ir hipokampe, o sumažėjusi neurotransmisija cholinerginėse sinapsėse sukelia kognityvinių funkcijų sutrikimus [73]. Nors AL patogenezė nėra visiškai aiški, yra nustatyta, kad acetilcholino trūkumas smegenyse turi didelę reikšmę kognityviniams procesams [74, 75]. Cholinerginė sistema yra svarbi naujos informacijos išsaugojimui ir atgaminimui bei kitiems atminties procesams [76]. Pažeidžiamiausi yra galvos smegenų pamato branduoliai, Meinerto branduolys (lot. *Nucleus basalis telencephali*), tapęs viena svarbiausių demencijų tyrimų temų paskutiniaisiais XX a. dešimtmečiais [74, 77].

Cholinerginę sistemą sudaro neuronai, sintezuojantys ir išskiriantys neurotransmiterį acetilcholiną (ACh). ACh sintezuoja cholino acetiltransferazė (ChAT) iš cholino ir koenzimo A [78]. Išsiskyres į sinapsinį plyšį ACh greit suskaldomas cholinesterazių (ChE): acetilcholinesferazės (AChE) ir butirilcholinesterazės (BuChE) į choliną ir acetatą. Cholino transportuojamas atgal į aksono terminalę ir vėl panaudojamas ACh gamybai. AChE yra sinapsinė, smegenims specifinė, o BuChE – nespecifinė [78]. Sveikose smegenyse AChE aktyvumas yra žymiai didesnis nei BuChE ir sudaro apie 95 % bendro ChE aktyvumo, nors fermentų aktyvumas gali skirtis priklausomai nuo smegenų srities. BuChE daugiausia lokalizuojasi glijos ir endotelio ląstelėse, o AChE – neuronuose ir aksonuose. Manoma, kad abu fermentai skaldo ACh cholinerginėse sinapsėse. Abu randami su amiloidinėmis plokštelėmis ir neurofibrilinais tinkleliais sergančiųjų AL smegenyse [72, 78]. Nors BuChE aktyvumas sveikose smegenyse yra ženkliai mažesnis, tačiau, sergant AL, pažeistose smegenų srityse BuChE aktyvumas yra labai padidėjęs [72].

Acetilcholino – vienas iš svarbiausių neurotransmiterių smegenyse. Išsiskyres į sinapsinį plyšį acetilcholino sąveikauja su presinaptiniais ir postsinaptiniais ACh receptoriais. ACh receptorių yra visoje centrinėje nervų sistemoje, didžiausia jų koncentracija yra smegenų žievėje, gumbure ir galvos smegenų pamato branduoliuose. Yra du pagrindiniai ACh receptorių tipai: muskariniai ir nikotiniai receptoriai [79]. Nikotiniai ACh receptoriai (nAChR) pagal išsidėstymą yra raumeniniai ir neuroniniai. nAChR sudaryti iš α ir β subvienetų. Yra žinomi aštuoni α subvienetai ($\alpha 2$ – $\alpha 7$, $\alpha 9$ ir $\alpha 10$) ir trys β subvienetai ($\beta 2$ – $\beta 4$), sudarantys skirtingus pentamerinius nAChR potipius [80]. Muskariniai ACh receptoriai (mAChR) pagal jų struktūrą ir savybę aktyvuoti ar slopinti transmembraninę katijoninę srovę klasifikuojami į penkis potipius (M1–M5). M1, M3 ir M5 yra postsinapsiniai receptoriai, o M2 ir M4 – presinapsiniai receptoriai [80].

AL metu sumažėja cholino acetiltransferazės naujojoje žievėje, sumažėja cholino reabsorbicija ir acetilcholino išsiskyrimas į sinapsinį plyšį, vyksta cholinerginių neuronų žūtis bazinių priekinių smegenų srityse, o tai sukelia presinaptinį cholinerginį trūkumą hipokampe ir naujojoje žievėje [80]. Nustatyta, kad sumažėja presinapsinių M2 muskarininių receptorių, M1 receptorių tankis išlieka nepakitęs, bet nustatoma jų disfunkcija [81], o M3 ir M4 receptorių profilio pokyčiai nėra iki galo aiškūs [80]. Daugelio studijų duomenimis, stebimas ir nikotininių receptorių kiekio sumažėjimas žievėje [81], o $(\alpha_4)_m(\beta_2)_n$, čia $m + n = 5$, ir $(\alpha_7)_5$ receptorių ženkliai sumažėja hipokampe [80].

Nors cholinerginis deficitas sergant AL yra nustatytas, tačiau pažeidimo apimtis skirtingų AL stadijų metu vis dar yra diskusijų objektas. Pozitronų emisijos tomografijos metu vertinant cholinerginių receptorių ekspresiją skirtingų AL stadijų metu nustatyta, kad receptorių pažeidimo lygis keičiasi su ligos progresavimu. Cholinerginės sistemos funkcija santykinai yra išlikusi ankstyvose AL stadijose ir palaiapsniui pažeidžiama ligai progresuojant [83].



1 pav. Patogenezinių įvykių seka, lemianti AL atsiradimą „pagal amiloido kaskados hipotezę“

3.5. Alzheimerio ligos klasifikacija ir klinikiniai profiliai

Pastaraisiais metais skiriamos trys Alzheimerio ligos stadijos: preklinikinė Alzheimerio liga, amnestinis lengvas kognityvinis sutrikimas (aLKS), arba prodrominė AL, ir demencija sergant Alzheimerio liga [20].

Preklinikinė AL – tai ilgas besimptomis periodas, kurio metu jau nustatomi biožymenys smegenyse, smegenų skystyje, kurie yra ankstyviausi AL požymiai, tačiau asmenys dar neturi jokių klinikinių kognityvinių simptomų [20]. Reikia paminėti, kad ne visiems, turintiems AL biožymenis, preklinikinė AL pereina į lengvą kognityvinį sutrikimą ar demenciją.

Lengvas kognityvinis sutrikimas apibrėžia pažintinių funkcijų pablogėjimą, kuris nėra normalus amžiui. 1999 m. R. C. Petersen ir kt. pasiūlė tokius LKS kriterijus: nusiskundimai atmintimi, objektyvizuotas atminties pablogėjimas, lyginant su normatyviniais rodikliais, nesutrikusi kitų kognityvinių domenų funkcija, nesutrikusi kasdienė gyvenimo veikla (angl. *Activities of Daily Living*), nėra demencijos [84]. 2004 m. B. Winblad su bendraautorais atnaujino LKS kriterijus, išskirdami 4 LKS variantus. LKS diagnozė nustatoma algoritminiu metodu: 1) kognityvinių funkcijų sutrikimai, kurie nėra normalūs amžiui, tačiau nėra kasdienės veiklos sutrikimo ar demencijos; 2) atminties pablogėjimas ir pagal tai išskiriamas amnestinis arba neamnestinis LKS; 3) sutrikusių kognityvinių domenų skaičius, tokiu būdu išskiriamas amnestinis vieno domeno LKS, amnestinis kelių domenų LKS, neamnestinis vieno domeno LKS ir neamnestinis kelių domenų LKS [85].

LKS paplitimas 60–64 metų amžiuje yra 6,7 %, 65–69 metų amžiuje – 8,4 %, 70–74 metų amžiuje – 10,1 %, 75–79 metų amžiuje – 14,8 % ir 80–84 metų amžiuje – 25,2 % [86]. Apie 15 % asmenų virš 65 metų, kuriems yra diagnozuotas LKS, per dvejus metus išsivysto demencija [86]. Kitų studijų duomenimis, 10–33,6 % LKS pereina į demenciją per vienus metus ir apie 9,8–36,3 % – per dvejus metus. Tokie dideli skirtumai gauti dėl klinikiniuose tyrimuose atrinktų skirtingų populiacijų, taikytų skirtingų diagnostinių kriterijų bei skirtingos tyrimų trukmės [87].

2011 m. Nacionalinio senėjimo instituto ir Alzheimerio asociacija (angl. *National Institute on Aging and Alzheimer Association, NIA-AA*) sukūrė LKS diagnostikos rekomendacijas. Pagal šias rekomendacijas yra du kriterijų rinkiniai: 1) pagrindiniai klinikiniai kriterijai, skirti klinikinei diagnozei; 2) mokslinių tyrinėjimų kriterijai, paremti biologinių žymenų nustatymu [88]. Šiose rekomendacijose išskirtas LKS dėl Alzheimerio ligos ir šiam LKS patvirtinti būtini biologiniai žymenys. 2018 m. NIA-AA peržiūrėtos, atnaujintos rekomendacijos remiasi tik biologinių žymenų nustatymu [7].

Amnestinio LKS metu nustatomi AL biožymenys smegenyse, smegenų skystyje ir jau atsiranda kognityvinių funkcijų sutrikimas, ryškesnis nei pagal amžiaus normos ribas, tačiau jis nesutrikdo asmens kasdienės veiklos [7, 20, 88].

Demencijai, sergant AL, būdinga progresuojantis atminties sutrikimas, vizualinio-erdvinio suvokimo, kalbos, mąstymo ir elgesio sutrikimai, dėl kurių trinka kasdienė veikla [9, 20, 24, 89]. Demencija pagal Protinės būklės mini tyrimą gali būti lengva (MMSE 24-21 balai), vidutinio sunkumo (MMSE 20-11 balų) ir sunki demencija (MMSE 10 ir mažiau balų) [15, 28].

Skiriama ankstyvosios pradžios ir vėlyvosios pradžios Alzheimerio liga. Sergant ankstyvąja AL pirmieji simptomai pasireiškia iki 65 metų, o sergant vėlyvąja AL simptomai pasireiškia vyresniems nei 65 metų asmenims [90, 91].

Ankstyvosios pradžios AL sudaro apie 5–6 % visų AL atvejų, tai nėra tokia pati AL tik jaunesniame amžiuje. Ankstyvos pradžios AL turi skirtingą klinikinį ir kognityvinį fenotipą nei vėlyvos pradžios AL [92]. Jai labiau būdinga atipinė ligos išraiška: dažniau prasideda kalbos, vizualinių erdvių ar vykdomųjų (angl. *executive*) funkcijų sutrikimu ir rečiau amnestiniu sindromu. Ligos metu būna santykinai ryškesni dėmesio, vykdomųjų funkcijų, praksišios ir vizualinių erdvių funkcijų sutrikimai [93], būdingas greitesnis ligos progresavimas ir agresyvi eiga [94]. Ligos trukmė iki diagnozės nustatymo yra ilgesnė (apie 1,6 metų) nei sergant vėlyvos pradžios AL [95]. Diagnozė dažnai praleidžiama dėl netipinės eigos ir nesant amnestinio sindromo klinikos [96]. Pacientai, sergantys ankstyvosios pradžios AL, dažniau nei sergantys vėlyvosios pradžios AL, anamnezėje būna patyrę galvos smegenų traumą, tačiau jie rečiau turi kardiovaskulinių rizikos veiksnių, rečiau serga cukriniu diabetu, nutukimu [94]. Galvos smegenų MRT randama labiau išplitusi žievinė atrofija, ypač parietalinės žievės. Lyginant su vėlyvos pradžios AL, ankstyvos pradžios AL būna platesnės vagos temporoparietalinėje žievėje ir mažesnis hipokampo tūrio sumažėjimas [97–100], FDG-PET nustatoma ryškesnis parietalinis hipometabolizmas, o vėlyvos pradžios AL labiau būdinga abipusis temporalinis hipometabolizmas [101].

Klinikiniu požiūriu AL yra heterogeniška liga. Dar 1969 m. McDonaldas išskyrė du sergančiųjų demencija klinikinius tipus: parietalinę grupę, kuriai būdinga apraksija, vizualiniai-erdviniai sutrikimai, greitesnis ligos progresavimas; kita grupė – „amžiaus sukeltas gerybinis atminties sutrikimas“, kuriai labiau būdingi atminties sutrikimai, vėlyvesnė ligos pradžia ir lėtesnis ligos progresavimas [102].

Šiuo metu išskiriami tokie AL klinikiniai profiliai: tipinė AL, temporalinis (grynas amnestinis) AL variantas, kalbinis AL variantas ir logopeninė progresuojanti afazija, vizualinis erdvinis AL variantas, frontalinis AL variantas [102].

Tipinė AL – tai vėlyvos pradžios AL, kuriai būdinga progresuojantis amnestinis sutrikimas, vyraujant epizodinės atminties sutrikimui su įvairaus laipsnio vykdomųjų funkcijų, kalbos ir vizualinių-erdvinių funkcijų sutrikimais, neurovizualiniuose tyrimuose randama hipokampo ir temporoparietaline atrofija ir/arba sumažėjusia perfuzija / metabolizmu [20, 102]. Atliekant kognityvinius testus (pvz., žodžių sąrašo įsiminimas, istorijos mokymasis), stebimas pablogėjęs išmokimas, greitas užmiršimas, blogas uždelstas atsiminimas, kas būdinga hipokampo disfunkcijai [103]. Kliniškai epizodinės atminties blogėjimas yra lydimas panašaus blogėjimo ir kitų kognityvinių domenų, kas ir atskiria tipinę AL nuo temporalinio AL varianto, kur būna tik izoliuotas atminties sutrikimas, ar kitų AL variantų, kur dominuoja ne amnestiniai sindromai. Neurovizualiniuose tyrimuose santykinai simetrinė, generalizuota atrofija ir hipometabolizmas / hipoperfuzija skiria tipinę AL nuo labiau topografiškai židininio temporalinio AL varianto su hipokampo, frontalinio varianto su frontaline, kalbinio varianto su kaire parietaline ir vizualinio-erdvinio su dešine parietaline atrofija ir hipometabolizmu / hipoperfuzija. Tipinė AL progresuoja lėčiau nei kalbinis, vizualinis erdvinis ar frontalinis variantai, tačiau greičiau nei temporalinis AL variantas [102].

Temporalinis (grynas amnestinis) AL variantas – tai vėlyvos pradžios AL, kuriai būdinga izoliuotas epizodinės atminties sutrikimas su išskirtinai lėtu progresavimu. Šiam variantui būdingesnė vėlyvesnė ligos pradžia. Ilgalaikių studijų duomenimis, MMSE nekinta arba labai nežymiai mažėja, o net ir esant ryškiam atminties sutrikimui, vizualinės erdvinės ir vykdomosios funkcijos išlieka beveik nesutrikusios [102]. Pacientai, sergantys temporaliniu AL variantu, geriau reaguoja į gydymą acetilcholinesterazės inhibitoriais [104].

Kalbinis AL variantas dažniausiai yra ankstyvos pradžios AL, kuriai būdingas laipsniškas nesklandžios afazijos progresavimas: išreikštas agramatizmas, foneminės parafazijos. Tačiau šiam AL variantui būdingas santykinai mažesnis atminties nei kalbos sutrikimas. Jos metu stebima Perisilvijaus zonos atrofija. Asmenims, sergantiems kalbiniu AL variantu, randami AL būdingi patomorfologiniai pakitimai (neurofibriliniai tinkleliai) atipinėse smegenų vietose, daugiausia kairiosios naujosios žievės srityje, retai hipokampe. Logopeninės progresuojančios afazijos metu kalba yra lėta, pauzės dėl žodžių „suradimo“ sutrikimo, sutrikęs įvardijimas, tačiau

gramatika ir artikuliacija nesutrinka. Jos metu stebima hipoperfuzija užpakalinėje temporalinėje ir apatinėje parietalinėje srityse [102, 105].

Vizualiniai-erdviniai sutrikimai retai būna pirmasis ir dominuojantis AL simptomas. Jei taip yra, tai dažniausiai bus ankstyvos pradžios AL, užpakalinė kortikinė atrofija (angl. *Posterior cortical atrophy*), anksčiau laikyta frontotemporalinės demencijos variantu arba atskira liga. Šiam variantui būdinga progresuojantis ir neproporcingas vizualinių-erdvinių ir vizualinių-suvokimo funkcijų blogėjimas. Pacientams būdingi vizualiniai-erdviniai skaitymo sutrikimai, kyla problemų su objektų paieška, vairavimu, apsirengimu. Šio varianto metu disfunkcija labiau susijusi su dešiniojo pusrutulio patologija ir atrofija [102].

Frontalinis AL variantas – tai labai reta ankstyvos pradžios AL, kuriai būdinga žymus frontalinis kognityvinis (vykdomųjų funkcijų) ir elgsenos sutrikimas. Būdinga apatija, abulija. Neurovizualiniuose tyrimuose stebimi ryškūs pakitimai abipus temporoparietalinėse srityse ir mažiau ryškūs frontalinėje žievėje. Patomorfologiškai randami neurofibriliniai tinkleliai frontalinėse srityse, entorinalinėje žievėje ir kitose srityse [102, 106, 107].

3.6. Gydymas

Demencijos samprata sparčiai plėtojosi ir dabar daug žinoma apie biologinį AL patogenezės pagrindą ir ligos raidą. Tačiau, nepaisant kelių dešimtmečių tyrimų, iki šiol nėra efektyvaus ir ligą sustabdančio (ligos eigą modifikuojančio, LEM) gydymo. Yra keletas tai lemiančių priežasčių. Daug metų iki klinikinių simptomų pradžios smegenyse vyksta patologiniai procesai. Pradedant gydymą, kai jau yra platus smegenų pažeidimas su sinapsių ir neuronų netektimi, o kliniškai stebimas įvairaus laipsnio kognityvinių funkcijų sutrikimas, gydymas būna mažai efektyvus arba neefektyvus ir nepajėgia sulėtinti ar užkirsti kelio tolesniam patologinio proceso plitimui [53]. Todėl ankstyva diagnostika ir ankstyvas gydymas dar preklinikinės ar prodrominės ligos stadijose, kai yra tik prasidedantis smegenų audinio pažeidimas dėl amiloido ir fosforilinto Tau baltymo, būtų žymiai efektyvesnis bei galėtų mažinti kylantį antrinį neigiamą poveikį dėl uždegimo, oksidacinio streso, eksitotoksiškumo ir apoptozės [20].

Simptominis gydymas yra vienintelis įrodytas AL gydymas.

3.6.1. Cholinerginę transmisiją reguliuojantys vaistai

Pagrindinė vaistų grupė AL gydyti yra cholinesterazių inhibitoriai (ChEI), kurie mažina acetilcholino suardymą sinapsiniame plyšyje ir taip didina jo susikaupimą sinapsėje, gerindami cholinerginę neurotransmisiją ir kognityvines funkcijas sergantiems AL [108–110].

Yra keturi šios grupės vaistai, kurie slopina acetilcholinesterazės arba butirilcholinesterazės veikimą. Tai takrinas, donepezilis, rivastigminas ir galantaminas. Donepezilis ir galantaminas yra santykinai selektyvūs AchE, o takrinas, rivastigminas slopina ir AChE, ir BuChE [109]. Takrinas buvo pirmasis cholinesterazės inhibitorius įregistruotas lengvai ir vidutinio sunkumo Alzheimerio ligai gydyti, tačiau nebenaudojamas dėl toksinio poveikio kepenims [6, 110]. Galantaminas dar turi ir moduluojantį poveikį nikotiniams acetilcholino receptoriams smegenyse ir tokiu būdu sustiprina acetilcholino poveikį. Donepezilis yra vienas dažniausiai vartojamų cholinerginių vaistų AL gydyti [108, 109]. Donepezilis pasižymi ilgai trunkančiu AChE slopinančiu poveikiu, turi ilgiausią pusinės eliminacijos periodą, t. y. apie 70 valandų, lyginant su galantaminu – 6 valandos, rivastigminu – 1,5 valandos, 100 % biopraeinamumą ir didelį specifiskumą smegenų audiniui [110, 111]. Ilgas pusinės eliminacijos periodas suteikia vaistui privalumą, tad vartojamas vieną kartą per dieną [110]. Daugybė klinikinių tyrimų yra įrodytas vaisto palyginti geras toleravimas. Nurodoma, kad, skiriant gydymą, 18–48 % pacientų stebimas bendras kognityvinis pagerėjimas [112]. Gydant cholinesterazių inhibitoriais matomas pagerėjimas MMSE ir ADAS-Cog įverčių, taip pat ir kasdienės veiklos funkcionavimo pagerėjimas [113]. Studijų duomenimis, vidutiniškai po trijų mėnesių gydymo stabilia donepezilio doze, gaunamas įmanomas maksimalus pagerėjimas, lydymas keliolikos mėnesių plato fazės, o toliau kognityvinės funkcijos blogėja tokiu pat greičiu kaip ir be vaisto, tačiau MMSE testo įvertis išlieka 2–3 balais didesnis nei placebo grupėje [108, 109, 114]. Ilgalaikio gydymo donepeziliu efektyvumas skirtingiems pacientams yra skirtingas [115].

3.6.2. Glutamatinius N-metil-D-aspartato (NMDA) receptorius veikiantys vaistai

Pagrindinis šiuo metu klinikinėje praktikoje vartojamas šios grupės vaistas yra memantinas. N-metil-D-aspartato receptoriai atlieka svarbų vaidmenį sinapsiniam plastiškumui ir transmisijai. Per didelis glutamato receptorių, daugiausia NMDA tipo, stimuliavimas gali sukelti ekscitotoksinį poveikį neuronams. NMDA receptorių antagonistai, ypač memantinas, blokuoja

NMDA receptorius ir taip sumažina kalcio jonų antplūdį neurone, todėl toksiniai intraląsteliniai reiškiniai neaktyvuojami [104]. Memantino monoterapija pagerina kognityvines funkcijas, elgesį, kasdienio gyvenimo veiklą [**Klaida! Nerastas nuorodos šaltinis.**]. Metaanalizės rodo patikimą memantino veiksmingumą ir saugumą gydant AL, kai jis vartojamas atskirai arba kartu ChEI, bet tik vidutinei ir sunkiai AL demencijai gydyti [**Klaida! Nerastas nuorodos šaltinis.**].

3.6.3. Ligos eigą modifikuojantis gydymas

Registruoto ligos eigą modifikuojančio AL gydymo šiuo metu nėra. Vykdoma daug klinikinių tyrimų su vaistiniaisiais preparatais, kurių veikimo mechanizmai nukreipti į toksinio beta amiloido ir/arba hiperfosforilinto Tau baltymo susidarymą, klirensą arba degradaciją, tiriami augimo faktoriai, priešuždegiminio poveikio preparatai, metabolizmo modulatoriai [63, 67, 119–127]. Tačiau šiuo metu nėra vienam perspektyviam ligos eigą modifikuojančiam medikamentui nepavyko įrodyti jo efektyvumo III fazės klinikiniuose tyrimuose.

3.6.4. Atsako į taikomą gydymą prognostiniai rodikliai

Pradėjus AL gydymą ir stebint pacientus kyla klausimas, kodėl vieni pacientai gerai ar labai gerai reaguoja į gydymą ChEI ir kliniškai stebimas kognityvinių funkcijų ir kasdienės veiklos pagerėjimas, o kiti nereaguoja į gydymą arba reaguoja blogai. Ieškomi ir tiriami veiksniai, kurie galėtų būti ilgalaikio gydymo ChEI efektyvumo prediktoriai konkreitiems pacientams [128]. Geru klinikiniu atsaku laikomas MMSE įverčio padidėjimas 2 balais po 12 mėnesių gydymo. Neutraliu atsaku laikomas MMSE įverčio pasikeitimas nuo padidėjimo 1 balu iki sumažėjimo 1 balu per tą patį laikotarpį. Blogu klinikiniu atsaku laikomas MMSE įverčio sumažėjimas per 12 mėnesių gydymo laikotarpį 2 ar daugiau balų. Gero klinikinio atsako grupėje galima išskirti labai gero atsako pogrupį, kai MMSE įvertis padidėja 3 ar daugiau balų per 12 mėnesių skiriant ChEI [128].

Yra ištirta daug galimai prognostinių veiksnių. Tai genetiniai polimorfizmai AL rizikos genuose, neuroradiologiniai prediktoriai, demografiniai veiksniai, klinikiniai požymiai ir kognityviniai prediktoriai.

Nustatyta, kad apolipoproteino E geno ε4 alelis, butirilcholinesterasės K variantas, CYP2D6, ChAT, FOXO1, CHRNA7 genų polimorfizmai gali būti informatyvūs prognostiniai klinikinio atsako į gydymą donepeziliu rodikliai

[116-136]. ApoE $\epsilon 4$ alelis yra vienas iš labiausiai ištirtų genetinių rizikos faktorių, galintis daryti įtaką ir atsakui į gydymą donepeziliu, tačiau duomenys yra gana kontroversiški [137]. Kai kurių tyrėjų duomenimis, APOE $\epsilon 4/\epsilon 4$ turėtojai blogiausiai reaguoja į standartinį gydymą [116]. Tačiau kitų tyrėjų duomenys teigia, kad pacientų, segančių AL ir turinčių vieną APOE $\epsilon 4$ alelę, tiriant kognityvines funkcijas po 12–16 mėnesių skiriant gydymą donepeziliu, užduočių, vertinančių regimąją ir verbalinę atmintį, regimąjį dėmesį ir indukcinį samprotavimą, įverčiai pagerėjo arba nepakito. Tai gali reikšti, kad donepezilis veikia tam tikrus kognityvinius domenų ir kad pacientai, turintys vieną APOE $\epsilon 4$ alelę, geriau reaguoja į skiriamą gydymą [130].

Raschetti su bendraautoriais teigia, kad gero atsako į gydymą, po 8 mėnesių skiriant ChEI, prediktoriais gali būti gautas teigiamas atsakas į gydymą po 3 mėnesių ir gretutinės patologijos nebuvimas [138]. Wattmo su kolegomis ištyrė, kad prediktoriais gero ir ilgalaikio atsako į gydymą ChEI yra vyriškoji lytis, jaunesnis amžius [139], APOE $\epsilon 4$ alelės nebuvimas, nesteroidinių vaistų nuo uždegimo ar aspirino vartojimas ir didesnės ChEI dozės [140].

Kitų tyrėjų duomenimis, demografiniai ir klinikiniai veiksniai, tokie kaip demencijos sunkumas ir AL sergančių pacientų amžius, daro įtaką atsakui į donepezilį [128, 141]. Asmenys, turintys aukštesnį išsilavinimą, susergera vėliau AL, tačiau susirgus kognityvinės funkcijos blogėja greičiau nei turinčių mažesnę išsilavinimą asmenų [128, 129, 143]. Tai aiškinama individualiu kognityviniu rezervu. Kognityvinio rezervo skirtumai priklauso nuo individualaus dendritų tankio, sinapsių kiekio, optimalaus CNS struktūrų konektyvumo, kitų neuroninių faktorių variacijų, kurios leidžia prisitaikyti prie progresuojančios neurodegeneracijos, kompensuoti atsirandantį kognityvinį deficitą ir optimizuoti alternatyvių pažinimo funkcijų naudojimą [144]. Todėl didesnis kognityvinis rezervas: aukštesnis išsilavinimas, aukštesnis intelekto koeficientas (IQ), aukštesni profesiniai pasiekimai – yra AL demencijos atitolinimo prognostiniai rodikliai, nes smegenys gali kompensuoti didesnę pažeidimą iki išryškėjant klinikiniams reiškiniams [145].

Hipokampo tūrio matavimas, subs. Innominata atrofija MRT tyrime yra neuroradiologiniai atsako į gydymą prediktoriai [146, 147].

Kognityviniai prediktoriai taip pat tyrinėjami. Daroma išvada, kad motoriniai vizualiniai-erdviniai ir leksiniai-semantiniai gebėjimai yra patikimiausi kognityviniai prediktoriai atsakui į gydymą donepeziliu vertinti [148].

Tačiau dėl sudėtingos genetinių ir aplinkos veiksnių sąveikos, ieškant patikimų prognostinių gydymo donepeziliu atsakui vertinti rodiklių, negalima

apsiriboti vienu konkrečiu rodikliu (genetiniu ar ne), turėtų būti analizuojama daugelis skirtingų prognostinių rodiklių.

3.7. Kognityvinių funkcijų sutrikimas sergant Alzheimerio liga

Alzheimerio liga prasideda nestipriu, bet pamažu progresuojančiu atminties sutrikimu, kuris išsakomas paciento ar dažniau artimųjų. Atminties sutrikimas yra pagrindinis kognityvinis AL požymis, tačiau ne visi atminties procesai pažeidžiami vienodai (žr. 4 lentelę) [149, 150].

4 lentelė. Klinikinės AL charakteristikos

	LKS	Lengva AL	Vidutinė AL	Sunki AL
Atmintis				
Darbinė atmintis	–	–/+	++	+++
Anterogradinė epizodinė	++	+++	+++	+++
Tolimas atsiminimas	–/+	–/+	++	+++
Semantinė atmintis	–/+	+	+++	+++
Dėmesys ir vykdomosios funkcijos	–/+	++	++	+++
Kalba	–	–/+	+	++
Vizualinės-erdvinės ir percepcinės funkcijos	–	–/+	++	++
Praksija	–	–/+	++	++

Kadangi AL metu hipokampus ir kitos medialinės temporalinės skilties struktūros pažeidžiamos anksčiausiai ir labiausiai, pirmiausia nukenčia epizodinė atmintis [150]. Epizodinė atmintis yra atsakinga už naujos informacijos užkodavimą, išsaugojimą ir atgaminimą [151]. Pacientams pasidaro sunku išmokti ir prisiminti naują informaciją. Kitas epizodinės atminties sutrikimo požymis yra tas, kad jei ir pavyksta išmokti naują informaciją po daugelio bandymų ar kartojimų, tai, pateikus tą pačią informaciją tarp kelių galimų variantų, ji yra neatpažįstama [151, 152]. Sergantys AL užmiršta vardus, susitarimus, įvairias datas, svarbius įvykius, įsipareigojimus, pameta asmeninius daiktus, padeda juos ne į tam skirtas vietas ar jų neranda, reikia vis daugiau įvairių priminimų vienai ar kitai veiklai prisiminti (trumpi raštiški priminimai, užrašų knygelės, kalendorius) [149, 151, 152]. Mažėjant epizodinėms atminties galimybėms, įvykiai iš tolimos praeities yra geriau prisimenami nei įvykiai, įvykę ligai prasidėjus ar prieš pat jos pradžią [150]. Kartu su trumpalaikės atminties sutrikimu progresuoja

dezorientacija laike. Vėlyvoje stadijoje sutrinka ir anksčiau įgytos informacijos atgaminimas [151, 152].

Semantinė atmintis – tai mūsų konceptualiųjų ir faktinių žinių kaupimas, nesusijęs su jokia konkrečia epizodine atmintimi, tai faktai, sąvokos, žodžių prasmė, prasminiai ryšiai. Epizodinė ir semantinė atmintis yra atskiros atminties rūšys. Dar 1990 m. darbai įrodė, kad sergant AL būna ir semantinės atminties sutrikimas. Sutrikimas atsiranda dėl apatinių – lateraliųjų temporalinių skilčių ir frontalinės žievės pažeidimo, sukeliančio nepakankamą aktyvumą ir semantinės informacijos atgaminimą. Vienas iš anksčiausiai nukentėjančių semantinės atminties komponentų, sergant AL, yra žinios apie žmones (neprisimena tam tikrų vardų, pavardžių dėl sutrikusios paties vardo ar pavardės paieškos arba dėl pagrindinės konceptualinės informacijos praradimo). Vėliau prarandamos elementarios žinios apie pasaulį, asmeninė ir autobiografinė informacija [149, 151].

Darbinė atmintis – tai svarbi kognityvinė funkcija. Darbinėje atmintyje laikoma informacija, kuri einamuoju momentu perdirbama, naudojama kitiems kognityviniams procesams užtikrinti. Ji reikalinga trumpalaikiam informacijos išlaikymui ir valdymui. Darbinės atminties sutrikimas išryškėja atliekant užduotis su didėjančio sudėtingumo kelių pakopų instrukcijomis [153–142].

Vizualinių-erdvinių ir percepcinių funkcijų sutrikimas yra svarbus AL demencijos komponentas. Šio kognityvinio domeno pažeidimas gali būti ir pirmasis ligos požymis esant atipinei AL. Tipinės AL metu atsiranda anksti, tačiau kliniškai pastebimas vėliau, kai jau būna nustatyti ir atminties, ir dėmesio sutrikimai. Vizualiniai-erdviniai gebėjimai tiriami figūrų piešimo, įvairių objektų dėstymo erdvėje, veidų atpažinimo užduočių metu. Esant labai lengvam pažeidimui reikia tikslesnių ir išsamesnių testų šio domeno funkcijos įvertinimui. Kliniškai atsiranda sunkumų nustatant ir interpretuojant vizualinius ir erdvinius ryšius tarp daiktų erdvėje, aplinkos ir geografinė dezorientacija (asmuo pasiklysta žinomoje aplinkoje, vairuojant, klajoja be tikslo), apsirengimo sutrikimai (nesugebėjimas surasti marškinių rankovės, dviejų vienodų kojinių ir t. t.), veidų ir daiktų vizualinė agnozija (neatpažįsta įprastai naudojamų daiktų ir nežino kaip jais naudotis ir t. t.). Ryškėjantys sutrikimai sunkina kasdienę ligonio veiklą [152].

Kalbos sutrikimai – svarbi sudėtinė AL demencijos dalis. Kalbos sutrikimas atsiranda vėliau nei atminties sutrikimas. Pažeidimo laipsnis priklauso nuo ligos sunkumo. Ligos pradžioje tai pasireiškia pasunkėjusiu reikiamų žodžių suradimu kalbant spontaniškai, tampa sunku palaikyti pokalbį ir jame aktyviai dalyvauti, sakinio viduryje atsiranda pauzės,

trūkstami žodžiai pakeičiami bendriniais pavadinimais (pvz., daiktas / šitas). Sutrinka kalbėjimas, rašymas, kalbos ir skaitymo supratimas [151, 152].

Apraksija – tai kognityviniai motoriniai sutrikimai, dėl kurių prarandamas gebėjimas atlikti tikslingus kvalifikuotus motorinius judesius, nesant bendro ar raumenų silpnumo, tremoro ar kitų judėjimo sutrikimų, dėl grįžtamojo sensorinio ryšio defektų, sutrikusio supratimo, agnozijos ar dėmesio sutrikimų. Esant vidutinio sunkumo AL, kliniškai dažniausiai būna ideacinė, ideomotorinė, konstrukcinė apraksijos [152].

Dėmesys yra sudėtinga neurokognityvinė funkcija. Išskiriami keli dėmesio aspektai: selektyvusis dėmesys – gebėjimas sutelkti dėmesį tik į vieną stimulą ir reaguoti į jį, ignoruojant kitus stimulus; paskirstytas dėmesys – gebėjimas reaguoti į dviejų ar daugiau tipų stimulus vienu metu; ilgalaikis dėmesys – gebėjimas išlaikyti dėmesį ilgą laiką. Anksčiausiai nukenčia selektyvusis ir paskirstytas dėmesys, ilgalaikio dėmesio pažeidimas išryškėja vėlyvojoje AL stadijoje [149, 156, 157]. Nors yra atlikta tyrimų, kad ir ankstyvojoje AL stadijoje jau būna ilgalaikio dėmesio sutrikimų [158].

Vykdomosios funkcijos – tai aukštesniųjų pažintinių gebėjimų grupė, kuri reguliuoja ir kontroliuoja kitų pažintinių procesų veiklą. Vykdomosios funkcijos yra adaptyvi ir nuosekli elgsena, planavimas, problemų sprendimas ir sprendimų priėmimas, abstraktus mąstymas. Vykdomųjų funkcijų sutrikimas atsiranda dėl dorsolateralinės prefrontalinės žievės ir su ja susijusių pamato branduolių pažeidimo [151, 152].

3.8. Kognityvinių funkcijų vertinimas įprastiniais „popieriaus – pieštuko“ testais

Protinės būklės mini tyrimas, MMSE, pirmą kartą buvo paskelbtas 1975 m. Folsteino su bendraautoriais [159] kaip praktinis metodas, leidžiantis įvertinti kognityvinių funkcijų sutrikimą ir tapo plačiausiai naudojamu demencijos atrankos testu. Testą atlikti vidutiniškai užtrunkama apie 8 minutes, tačiau tai priklauso nuo tiriamojo demencijos gilumo ir gali prailgėti iki 15 minučių. Tyrimas vertina 11 kognityvinių domenų, vertinama nuo 0 iki 30 balų. 23 ir mažiau balų rodo, kad yra demencija. Testu vertiname tokius kognityvinius domenus: orientaciją (0–10 balų), registraciją (0–3 balai), dėmesį ir skaičiavimą (gali būti tarimas paraidžiui) (0–5 balai), prisiminimą (0–3 balai), įvardijimą (0–2 balai), pakartojimą (0–1 balas), kalbą ir supratimą (skaitymas ir rašymas) (0–5 balai), konstrukciją, t. y. vizualinę erdvinę orientaciją (0–1 balas). Testo trūkumai: 1) nėra tiek detalus, kad galėtų diferencijuoti skirtingas demencijas; 2) testo jautrumas mažėja diagnozuojant lengvas demencijas ar LKS; 3) „grindų“ efektas (netikslūs vertinimai gaunami esant labai sunkaus

laipsnio demencijai [160], testuojant pacientą su žemu išsilavinimu ar beraštį [161–163], esant išreikštam kalbos sutrikimui; 4) „lubų“ efektas (testuojant pacientus, turinčius aukštą išsilavinimą, ir esant LKS); 5) kai kurių testo kognityvinių domenų vertinimui gali turėti įtakos amžius [160–163].

Galimi MMSE testo variantai: modifikuotas MMSE (angl. *Modified Mini-Mental Examination*, 3M), trumposios MMSE formos. 3M vertina tokius pat kognityvinius domenus kaip ir MMSE, tik dar turi papildomus keturis domenus, vertinančius ilgalaikę atmintį (tiriamąjį gimimo data ir vieta), kalbos sklandumą (gyvūnų vardijimas), abstraktų mąstymą ir uždelstą trijų žodžių prisiminimą po tam tikro laiko. Vertinama nuo 0 iki 100 balų. 77 ir mažiau yra riba, rodanti kognityvinių funkcijų sutrikimą. Skalės papildymas sumažina „grindų“ ir „lubų“ efektą [164]. Trumposios MMSE testo formos gali būti naudojamas dėl laiko trūkumo konsultacijos metu ar atsižvelgiant į ligos metu tikėtinau labiausiai pažeistų kognityvinių domenų vertinimą. Tyrimai parodė, kad tam tikri MMSE klausimai yra statistiškai reikšmingi AL diagnozės prediktoriai (trijų žodžių prisiminimas, orientacija vietoje ir kiti mažėjančiu reikšmingumu: penkiakampių kopijavimas, skaičiavimas, orientacija laike), kai kiti (registracija, įvardijimas, pakartojimas, trijų žingsnių kalbinė ir rašytinė komanda, rašymas) yra silpni prediktoriai [165].

Adenbruko kognityvinis testas, jo revizuota versija [166] (angl. *Addenbrooke's Cognitive Examination*, ACE-R) ir ACE-III buvo sukurta Kembridžo universitetinėje Adenbruko ligoninėje. Šis testas 2013 m. yra išverstas ir pritaikytas lietuviškai kalbančiai populiacijai (ACE-R^{LT}) [167]. ACE-III validizuojamas šiuo metu. ACE – tai modifikuotas MMSE testas, sukurtas lengvos demencijos diagnostikai ir diferencijuoti AL demenciją nuo kitų demencijų [166]. Testo vertinimo ribos – nuo 0 iki 100 balų (dėmesys ir orientacija 0–18 balų, atmintis 0–26 balai, žodinio sklandumo 0–14 balų, kalbos 0–26 balai, erdvinio konstrukcinio gebėjimo 0–16 balų), 83 ir mažiau balų rodo kognityvinių funkcijų sutrikimą. Atlikimo trukmė – 15–20 minučių. Į ACE-R įeina visos MMSE testo užduotys, kurios papildytos atminties, kalbos, vizualiniais percepčiais ir vizualiniais erdviniais gebėjimais. Papildyti atminties subtestai leidžia vertinti semantinę atmintį ir tiksliau epizodinę atmintį. Kalbos funkcijos vertinimą sudaro plataus spektro užduotys (foneminis ir kategorinis kalbos sklandumas, daiktų ir gyvūnų įvardijimas, išplėsta pakartojimo užduotis, žodžių tarimo užduotis), konstrukcinės praksišios užduotį sudaro penkiakampių, kubo kopijavimas, įeina laikrodžio piešimo testas. Skalė plačiai taikoma klinikiniuose tyrimuose ir praktikoje [167].

Monrealio kognityvinio vertinimo testas (angl. *Montreal Cognitive Assessment*, MoCA) [155] sukurtas LKS diagnostikai. Testo atlikimo

trukmė – apie 10 minučių, vertinimo ribos – nuo 0 iki 30 balų, 26 balai ir mažiau rodo kognityvinį defektą. MoCA vertina daugelį domenų: dėmesį, koncentraciją, vykdomąsias funkcijas, atmintį, kalbą, vizualinius erdvinius gebėjimus, abstrakcijas, skaičiavimą, orientaciją. Nors testas nesudėtingas ir gana greitai atliekamas, tačiau rečiau naudojamas klinikinėje praktikoje.

Alzheimerio ligos įvertinimo skalės [169] kognityvė dalis (ADAS-Cog) yra jautrus ir naudingas ligos progresavimo rodiklis [170]. ADAS-Cog dažniausiai naudojama klinikinuose tyrimuose kognityvinių sutrikimų išreikštumui vertinti, kognityvinių sutrikimų dinamikos stebėsenai taikant gydymą. Kognityvinę dalį sudaro 12 testų, vertinančių atmintį, orientaciją, kalbą ir praxiją. Vertinama nuo 0 iki 70 balų. Kuo didesnis balas, tuo sunkesnis yra kognityvinis sutrikimas. ADAS-Cog atlikimo trukmė – apie 30–40 minučių. Skalė nėra diagnostinė priemonė naudojama klinikinėje praktikoje dėl ilgos atlikimo trukmės.

Laikrodžio piešimo testas – labai trumpas, greitai ir lengvai atliekamas atrankos testas. Trukmė – 1–2 minutės. Vertinama nuo 0 iki 4 balų (apskritimas – 1 balas, teisingai piešinyje išdėstyti skaičiai – 1 balas, teisingai atidėtos valandos ir minutės – 0–2 balai).

Gali būti atliekamas detalesnis atskirų kognityvinių funkcijų įvertinimas siaurai specializuotais kognityviniais testais: žodžių sąrašo įsiminimas, daiktų įvardijimas, kopijavimas (kubas ir kitos figūros), kalbos sklandumo testai, vienos ar abiejų rankų padėties sekos pakartojimas ir t. t.

3.9. Kognityvinių funkcijų vertinimas kompiuterizuota CANTABeclipse sistema

Šiuo metu klinikinėje praktikoje naudojami įprasti „popieriaus – pieštuko“ testai, atliekant kažkurį vieną, nėra pakankamai jautrūs ir išsamūs, kad tinkamai atspindėtų epizodinę atmintį ir išmokimą, betarpišką ir uždelstą informacijos atgaminimą, semantinę atmintį ir darbinės atminties pajėgumą, taip pat dėmesį ir vykdomąsias funkcijas. Klinikinėje praktikoje taikant jų rinkinius tyrimas ilgai užtrunka, išvargina tiriamąjį. Atliekant popierinius testus tarp skirtingų tyrėjų išlieka didesnis testo atlikimo proceso variabilumas, o tai gali paveikti atliekamo testo kokybę ir rezultatų interpretavimą. Todėl, siekiant standartizuoti kognityvinių funkcijų tyrimo metodiką, užfiksuoti labai ankstyvą ir dar „popieriaus – pieštuko“ testais nepastebimą kognityvinių funkcijų pakitimą, siekiant optimizuoti gautų rezultatų pateikimą ir išsaugojimą, pradėti kurti kompiuterizuoti pažinimo funkcijų vertinimo testai. Kompiuterizuoti testai įgalina labai anksti nustatyti subtilius kognityvinių funkcijų pakitimus, išsamiai ištirti įvairias pažinimo

funkcijas. KKT galima labai tiksliai, milisekundžių tikslumu, išmatuoti užduočių, atskirų užduoties etapų ar atskirų veiksmų atlikimo laiką, standartizuotas užduočių pateikimas apsaugo nuo variabilumo, būdingo skirtingiems tyrėjams, nėra nepageidaujamo praktikos efekto (angl. *practice effect*) kartotinių tyrimų metu, nes testai turi paralelinius rinkinius ir yra lankstūs, išvengiama „lubų“ ir „grindų“ efekto, nes atliekami testai suskirstyti pakopomis. Tiriamojo KKT automatiškai palyginami su amžiumi atitinkančiomis normomis. Dauguma KKT yra neverbaliniai, naudojami grafiniai stimulai, todėl nepriklauso nuo tiriamojo gimtosios kalbos ir nereikalauja vertimo [171, 172]. K. Wild su bendraautoriais [173] išsamioje kompiuterizuotų kognityvinių funkcijų tyrimų apžvalgoje nurodo, kad egzistuoja kelios dešimtys skirtingų automatizuotų testavimo sistemų. Viena iš jų – CANTAB (angl. *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*).

Kembridžo neuropsichologinių kompiuterinių testų rinkinį CANTAB sukūrė 1980 m. prof. B. Sahakian ir prof. T. Robbins su bendraautoriais Kembridžo universitete. Šiuo metu ji naudojama daugiau nei 500 mokslo centrų visame pasaulyje, o duomenų bazėse paskelbta per 2000 mokslinių tyrimų. Sistema buvo kuriama vyresnio amžiaus asmenų kognityviniams sutrikimams ir demencijai diagnozuoti. Dabar šioje sistemoje yra sukaupti normatyviniai duomenys, atitinkantys amžiaus grupes nuo 4 iki 90 metų, sistema nėra specifinė demencijoms, gali būti tiriami ir vaikai. CANTAB sistema sėkmingai taikoma įvairių neurologinių ir psichikos ligų kognityviniams sutrikimams įvertinti: Alzheimerio ligai ir kitoms demencijoms, Parkinsono ligai, išsėtinei sklerozei, Tureto sindromui, šizofrenijai, bipoliniam afektiniam sutrikimui, įvairiems vaikų dėmesio bei elgesio sutrikimams, autizmui, vaistų poveikio tyrimams ir t. t. Testams atlikti naudojamas lietimui jautrus ekranas ir pultelis su dviem mygtukais. Naujausią CANTAB sistemos versiją (CANTABeclipse 6) sudaro 25 testai, apibūdinantys skirtingas pažinimo funkcijas: 1) regimosios atminties testai; 2) vykdomosios funkcijos, darbinė atmintis ir planavimas; 3) dėmesio testai; 4) semantinės / verbalinės atminties testai; 5) sprendimų priėmimo ir atsako kontrolės testai.

Lietuvoje CANTAB sistema naudota Alzheimerio, Parkinsono ligomis ir išsėtine skleroze sergančių ligonių pažinimo sutrikimams diagnozuoti [173, 175, 176]. 2009–2010 m. atliktas pirmasis AL sergančių asmenų nedidelės apimties žvalgomasis perspektyvinis tyrimas kompiuterizuotu testų rinkiniu. Buvo ištirta 30 asmenų, sergančių lengva ar vidutinio sunkumo AL demencija, ir 36 kontroliniai tiriamieji. Tyrimo tikslas buvo išanalizuoti

kognityvinį profilį sergant AL panaudojant kompiuterizuotų kognityvinių testų bateriją [177, 178].

3.10. Kognityvinių funkcijų pokyčio vertinimas po pirmos vaisto dozės

Idėja įvertinti vienos vaisto dozės poveikį medicinoje nėra nauja. Kartais tai gali būti tiriama vienkartinė dozė, o kartais – trumpas ir intensyvus vaisto skyrimas, siekiant išsiaiškinti organizmo atsaką į konkretų vaistą sergant tam tikra liga, tikintis, kad vienkartinio ar trumpalaikio vaistų vartojimo rezultatai gali suteikti naudingos informacijos apie būsimo ilgalaikio gydymo veiksmingumą. Ateityje, padidėjus simptominio gydymo galimybėms, būtų labai naudinga turėti tokius pažintinių funkcijų vertinimo testus, kurie galėtų patikimai nustatyti kognityvinį pokytį (pagerėjimą) daug anksčiau, idealu, jau po pirmosios simptominio vaisto dozės (mūsų atveju – donepezilio) ir leistų optimizuoti skiriamą gydymą kiekvienam sergančiam Alzheimerio liga pacientui individualiai. Atsiradus personalizuotai medicinai vis labiau išryškėja individualaus ir konkrečiam pacientui pritaikyto gydymo pasirinkimo svarba [168]. ADAS-Cog skalė yra tipinis „popieriaus – pieštuko“ ir pagrindinis kognityvinių funkcijų vertinimo testas, naudojamas daugelyje lengvo ir vidutinio sunkumo AL tyrimų, tačiau vaisto sukeltą reikšmingą kognityvinių funkcijų pokytį gali nustatyti ne anksčiau nei po 2–4 savaičių paskyrus gydymą. Kaip buvo aptarta anksčiau, kompiuterizuoti kognityviniai testai, palyginti su klasikiniiais „popieriaus – pieštuko“ testais ir baterijomis, turi daug pranašumų ir gali nustatyti kognityvinį pokytį žymiai anksčiau. CANTAB testai, ypač PAL testas, turi daug privalumų AL tyrimuose. PAL testas yra jautrus ankstyvos Alzheimerio ligos ir amnestinio lengvo kognityvinio sutrikimo diagnostikai [180–183]. Išsamių tyrimų apie kompiuterizuotų kognityvinių testų gebėjimą nustatyti pažintinių funkcijų pokyčius jau po vienkartinės acetilcholinesterazės inhibitorių dozės nėra. Įrodyta, kad kompiuterizuotos CogState baterijos dalis Grotono labirinto išmokimo testas (angl. *Groton Maze Learning Test*, GMLT) gali aptikti kognityvinių funkcijų pokyčius jau po vienkartinės donepezilio dozės [184, 185], tačiau šis testas vertina vykdomąsias funkcijas, darbinę atmintį ir apdorojamos informacijos greitį [186], t. y. kognityvinius domenus, kurių pažeidimas, sergant AL, atsiranda vėliau nei epizodinės atminties, mokymosi ir atsiminimo sutrikimai. Kiek mums žinoma, CANTAB testai nebuvo tirti siekiant nustatyti vienos donepezilio dozės efektyvumą.

4. DARBO METODAI

Tyrimas ir duomenų analizė atlikti Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinikoje, Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Nervų ligų skyriuje ir Konsultacijų poliklinikoje 2010–2020 m. Tyrimui gautas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas 2009-12-02 Nr. 158200-12-128-36.

4.1. Tiriamųjų atranka, grupių sudarymas, įtraukimo ir neįtraukimo kriterijai

Į tyrimą įtraukti 102 tiriamieji. Ištirti Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Neurologijos centro 72 pacientai, sergantys Alzheimerio liga, ir 30 pagal amžių, lytį ir išsilavinimo trukmę atrinktų kontrolinių tiriamųjų, kurie nesirgo AL ar kito tipo demencija (įvertinimas pagal MMSE 27-30 balų), kitomis neurodegeneracinėmis CNS ligomis. Pacientų grupę sudarė 62 asmenys, kuriems buvo naujai diagnozuota AL ir pradėtas įprastinis gydymas donepeziliu, 10 asmenų, sergančių AL ir daugiau kaip 3 mėnesius gydomų stabilia 10 mg donepezilio doze. Pirmoji AL pacientų grupė buvo randomizuota į dvi grupes: AL+ ir AL-. Tiriamųjų randomizacijai panaudota internetinė randomizacijos sistema „Research Randomizer“ <http://www.randomizer.org/>. AL+ yra pacientų grupė, kuriai diagnozuota kliniškai tikėtina AL, dar nepradėtas gydymas specifiniais vaistais nuo AL ir kuri pirmąją paskirto vaisto – donepezilio – dozę išgėrė po pirmosios KKT sesijos. AL- yra pacientų grupė, kuriai diagnozuota kliniškai tikėtina AL, dar nepradėtas gydymas specifiniais vaistais nuo AL ir kuri pirmąją paskirto vaisto – donepezilio – dozę išgėrė tą pačią dieną, bet po antrosios KKT sesijos. Gydoma DZP AL yra trečioji pacientų grupė, kuriai diagnozuota kliniškai tikėtina AL, jau buvo gydoma ir stabilią donepezilio dozę vartojo ne mažiau kaip 3 mėnesius, o tarp pirmosios ir antrosios KKT sesijų vaisto negėrė.

Sergančiųjų AL įtraukimo kriterijai:

1. Pacientai, kuriems diagnozuota kliniškai tikėtina AL, remiantis LR sveikatos apsaugos ministro 2000 m. liepos 4 d. įsakymu Nr. 382, remiantis NINCDS - ADRDA kriterijais.
2. Pacientai, kuriems diagnozuota lengva ar lengvo-vidutinio sunkumo demencija (įvertinta ≥ 18 ir ≤ 23 balais pagal Protinės būklės mini tyrimą (MMSE)).
3. Grynos Alzheimerio ligos be kraujagyslinio komorbidiškumo diagnozė taip pat patvirtinta įvertinus išemijos indeksą, taikant Hačinskio skalę (įvertinimo balas ≤ 4).
4. Pacientai, nesergantys cukriniu diabetu.
5. Pacientams per paskutinius 12 mėn. buvo atliktas galvos smegenų KT ar MRT tyrimas, rasti pakitimai neprieštaravo AL ligos diagnozei.
6. Vyresni kaip 65 metų amžiaus pacientai.
7. Naujai diagnozuoti ir dar nepradėti gydyti specifiniais vaistais nuo AL pacientai arba diagnozuoti anksčiau ir mažiausiai 3 mėnesius stabilia donepezilio hidrochlorido doze gydomi pacientai. Gydytas buvo pradėtas gydančio gydytojo sprendimu, remiantis įprasta klinicine praktika. Klinikinėje praktikoje įprastas gydymas nebuvo niekaip modifikuotas.
8. Pacientai, kurių neurologinis ištyrimas nerodo židininės neurologinės simptomatikos, išskyrus kognityvinę simptomatiką, kuri būdinga AL.
9. Pacientai, kurių išsilavinimas yra bent 4 metai.
10. Sklandi lietuvių kalba.
11. Pacientai, kuriems regėjimas ir klausa yra pakankami, kad galėtų tinkamai atlikti testus.

Neįtraukimo kriterijai:

1. Pacientai, neatitinkantys bent vieno įtraukimo kriterijaus.
2. Pacientai, sergantys kito tipo demencija.
3. Pacientai, sergantys kitomis degeneracinėmis CNS ligomis arba kitomis pirminėmis nervų sistemos bei sisteminėmis ligomis, kurios gali bloginti kognityvines funkcijas.
4. Galvos smegenų insultą patyrę pacientai.
5. Kliniškai sunki depresija (įvertinta pagal Yesavage geriatrinės depresijos skalę ≥ 20).
6. Pacientai, kuriems diagnozuotas inkstų ar kepenų nepakankamumas, skydliaukės hipofunkcija, vitamino B12 stoka.
7. Psichikos ligomis sergantys pacientai.

8. Mažiau nei 3 mėnesius stabilią donepezilio hidrochlorido dozę vartojantys pacientai.
9. Kitų kognityvines funkcijas galinčių gerinti vaistų, medicininės paskirties produktų ar maisto papildų (pvz., memantino ar nereceptinių vaistų) vartojantys pacientai.

Asmenys, atitinkantys visus įtraukimo kriterijus ir neatitinkantys nė vieno neįtraukimo kriterijaus prieš dalyvaudami tyrime, pasirašė Asmens informavimo ir Informuoto asmens sutikimo dalyvauti tyrime formą.

4.2. Tyrimo metodai

4.2.1. Tyrimo eiga

Visi tiriamieji buvo ištirti tris kartus. Pirmojo vizito metu kiekvienam tiriamajam buvo atliktas bendras klinikinis ir neurologinis ištyrimas. Įvertinti demografiniai tiriamųjų duomenys (amžius, lytis, išsilavinimas metais), surinkta medicininė ir AL ligos anamnezė, įvertintos gyvybinės funkcijos, įvertinti atlikti kraujo tyrimai (hematologinis ir biocheminis), vartojami medikamentai. Kraujagysliniai rizikos veiksniai vertinti Hačinskio išemijos indeksu (HII), depresijos reiškiniai vertinti naudojant Yesavage geriatrinę depresijos skalę (GDS). Pirmojo vizito metu kognityvinių funkcijų įvertinimas buvo atliktas du kartus su 4 valandų pertrauka, trečiasis kognityvinių funkcijų įvertinimas buvo atliktas antrojo vizito metu po 4 mėnesių (žr. 5 lentelę).

5 lentelė. Tyrimo eigos schema

Vizitas	Vizitas 1		Vizitas 2
Įvertinimas	1 testavimas	2 testavimas (4 val. po 1 CANTAB)	3 testavimas (po 4 mėn. nuo 1 vizito)
Asmens informavimo ir Informuoto asmens sutikimo forma	+		
Demografiniai duomenys	+		
Medicininė ir AL anamnezė	+		

Gyvybinės funkcijos	+	+	+
Įtraukimo / Neįtraukimo kriterijai	+		
MMSE	+ MMSE 1		+ MMSE 2
GDS	+		+
Hačinskio išemijos indeksas	+		
Vartojami medikamentai	+		+
Šalutiniai reiškiniai	+	+	+
CANTAB baterija (CRT, SOC, PAL, PRM immediate, SWM, PRM delayed)	+ CANTAB 1	+ CANTAB 2	+ CANTAB 3

4.2.2. Kraujagyslinių rizikos veiksnių įvertinimas

Visiems tiriamiesiems buvo įvertintas Hačinskio išemijos indeksas (HII) [187]. Šis indeksas klinikinėje praktikoje skirtas AL ir kraujagyslinės demencijos diferencinei diagnostikai. Skalę sudaro 13 punktų, kiekvienas punktas įvertinamas 1 ar 2 balais. Vertinama nuo 0 iki 18 balų. 4 ir mažiau balų – AL, 5–6 balai – mišrios etiologijos demencija, 7 ir daugiau balų – kraujagyslinė demencija. Darbo metu naudota Hačinskio išemijos indekso skalė pateikiama 1 priede.

4.2.3. Depresijos reiškiniai, vertinti naudojant geriatrinę depresijos skalę

Visiems tiriamiesiems depresijos reiškiniai buvo įvertinti naudojant Yesavage GDS. Depresija vertinta du kartus: pirmojo vizito metu ir antrojo vizito metu, t. y. po 4 mėnesių. Vertinama nuo 0 iki 30 balų. Skalė buvo sukurta 1982 m. Pradinę versiją sudarė 100 klausimų, iš kurių vėliau atrinkta 30 labiausiai atspindinčių depresiją. J. Yesavage nurodė 84 % jautrumą ir 95 % specifiškumą depresijai diagnozuoti pasirenkant 11/12 balų sumos ribą [188]. Į kiekvieną klausimą prašoma atsakyti „Taip“ arba „Ne“. Atsakymas turi atspindėti praėjusios savaitės savijautą. Kiekvienas depresinis atsakymas

įvertinamas vienetu. Jei tokių atsakymų yra 0–9 – nuotaika normali, jei 10–19 – lengva depresija, jei 20–30 – sunki depresija. Darbo metu naudota Yesavage geriatrinės depresijos skalė (GDS) pateikiama 2 priede.

4.2.4. Kognityvinių funkcijų ištyrimas

Kognityvinėms funkcijoms vertinti buvo naudojamas MMSE testas ir kompiuterizuota sistema CANTABeclipse 3.0.0. Visi testai atlikti vieno tyrėjo.

4.2.4.1. Visuminio kognityvinio funkcionavimo lygio (bendro demencijos sunkumo) įvertinimas. Kognityvinių funkcijų ištyrimas įprastiniu „popieriaus – pieštuko“ testu

Visiems tiriamiesiems visuminis kognityvinio funkcionavimo lygis (bendras demencijos sunkumas) buvo įvertintas naudojant įprastinį „popieriaus – pieštuko“ testą MMSE, patvirtintą šiam tikslui LR sveikatos apsaugos ministro 2000 m. liepos 4 d. įsakymu Nr. 382. MMSE testas atliktas pirmojo ir antrojo vizito metu, t. y. praėjus 4 mėnesiams nuo pirmojo vizito. Pirmojo vizito metu tiriamieji tirti du kartus su 4 valandų pertrauka, tačiau MMSE testas antrojo įvertinimo metu netirtas, nes įprastiniai „popieriaus – pieštuko“ testai nėra tiek jautrūs, kad galėtų vertinti kognityvinių funkcijų pokytį jau po pirmosios vaisto dozės. MMSE testas pateikiamas 3 priede.

4.2.4.2. Kognityvinių funkcijų ištyrimas kompiuterizuota sistema CANTABeclipse 3.0.0

Atlikus MMSE testą, kognityvinės funkcijos vertintos kompiuterizuota Kembridžo neuropsichologinių testų baterija CANTABeclipse 3.0.0. Testai buvo atliekami izoliuotoje nuo pašalinių trukdžių patalpoje. Vienos CANTAB testų sesijos trukmė – 55–150 min., atliekant testus buvo daromos pertraukos kas 30 min. Testams atlikti naudotas nešiojamasis kompiuteris su liesti jautriu ekranu ir pultelis. Tiriamasis testų metu buvo sodinamas priešais ekraną, kad galėtų patogiai liesti ekraną atlikdamas užduotį arba spausti pultelio mygtukus. Šalia sėdintis tyrėjas prieš kiekvieną testą paaiškindavo, kaip reikia atlikti testą. CANTAB testų baterija pirmojo vizito metu buvo atlikta du kartus. Atlikus CANTAB 1 testavimo sesiją, AL+ pacientų grupė suvartojo paskirtą pirmąją donepezilio hidrochlorido 5 mg dozę. Visi tiriamieji po pirmosios CANTAB testų sesijos turėjo 4 valandų pertrauką. Po šios

pertraukos buvo atlikta CANTAB 2 testų sesija. Atlikus CANTAB 2 testų sesiją, pirmąją donepezilio hidroklorido 5 mg dozę suvartojo AL– grupės tiriamieji, o sergantys AL ir daugiau nei 3 mėn. vartojantys donepezilio hidrokloridą suvartojo įprastinę kasdienę šio vaisto dozę. CANTAB 3 testų sesija buvo atlikta praėjus 4 mėnesiams nuo pirmojo vizito. Kartotiniai testavimai buvo atliekami toje pačioje patalpoje. Visų tyrimų metu testai kartojosi ta pačia seka. Siekiant išvengti išmokymo efekto, kartotiniam testavimui buvo taikytos CANTAB rinkinio paralelinės sesijos. Siekiant įvertinti galimą praktikos efektą, tirta kontrolinių asmenų grupė pagal tą patį ištyrimo protokolą.

Kognityvinių funkcijų tyrimo baterija buvo sudaryta iš 6 AL tinkamiausių testų, kurie atrinkti iš 22 testų, kuriuos įmanoma atlikti CANTABeclipse 3.0.0 baterija. Pasirinkti testai, vertinantys dėmesį, erdvinį planavimą ir erdvinę darbinę atmintį, išmokimą, trumpalaikę atmintį, įsiminimą ir darbinės atminties talpą:

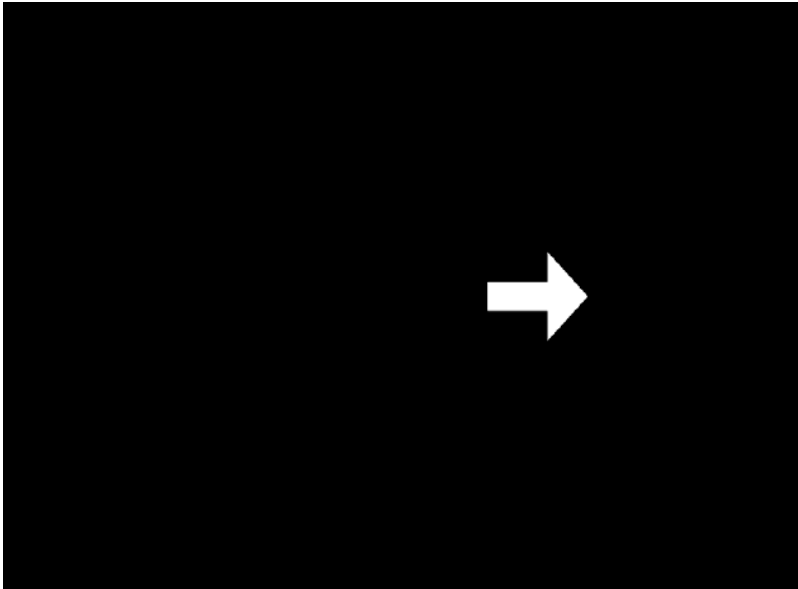
- pasirinkimo reakcijos laikas (CRT, angl. *Choice Reaction Time*);
- Kembridžo kojinių (SOC, angl. *Stockings of Cambridge*);
- porinių asociacijų išmokimas (PAL, angl. *Paired Associates Learning*);
- figūrų atpažinimo testas, betarpiškas atpažinimas (PRMi, angl. *Pattern Recognition Memory immediate*);
- erdvinės darbinės atminties testas (SWM, angl. *Spatial Working Memory*);
- figūrų atpažinimo testas, uždelstas atpažinimas (PRMd, angl. *Pattern Recognition Memory delayed*).

Pasirinkimo reakcijos laikas (angl. *Choice Reaction Time*, CRT)

Pasirinkimo reakcijos laiko, CRT, testu vertinamas tiriamojo dėmesys, psichomotorinių reakcijų greitis. Tiriamasis testo metu naudoja pultelį su dviem mygtukais. Ekranu dešinėje arba kairėje pusėje pasirodo rodyklė, nukreipta į dešinę arba į kairę. Tiriamasis turi kiek galėdamas greičiau paspausti dešinįjį mygtuką, jei ekrane pasirodo rodyklė, nukreipta į dešinę pusę, arba kairįjį mygtuką, jei ekrane pasirodo rodyklė, nukreipta į kairę pusę (2 pav.). Testą sudaro trys etapai: mokymosi etapas iš 24 bandymų ir du vertinimo etapai, kurių kiekvieną sudaro po 50 bandymų.

Vertinti šie rodikliai:

- vidutinė teisingo atsako į stimulą trukmė (ms) (angl. *Choise Reaction Time Mean correct latency*, CRT_MeanCorLat);
- bendras teisingų bandymų skaičius (angl. *Choise Reaction Time Total Correct Trials*, CRT_TotCorTRL);
- bendras neteisingų bandymų skaičius, kai tiriamasis paspaudė neteisingą pultelio mygtuką (angl. *Choise Reaction Time Total Incorrect Trials*, CRT_TotIncTRL).



2 pav. Pasirinkimo reakcijos laiko testo pavyzdys

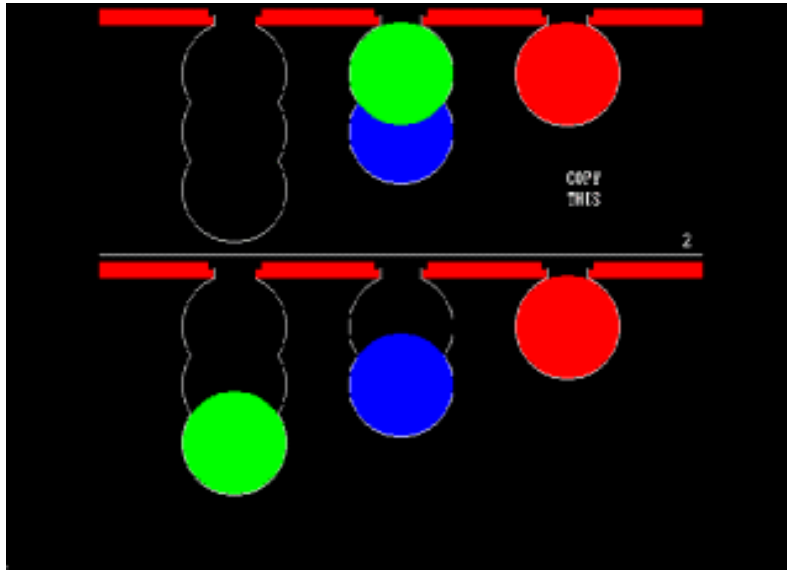
Kembridžo kojinės (angl. *Stockings of Cambridge*, SOC)

Kembridžo kojinių testu vertinamas tiriamojo erdvinis planavimas ir problemų sprendimo sugebėjimas, kurie atspindi frontales funkcijas. SOC testą sudaro dviejų tipų užduotys. Pirmojo tipo užduoties metu tiriamasis pagal viršutinėje ekrano dalyje pateiktą pavyzdį turi sudėlioti raudonus, žalius ir mėlynus kamuoliukus į skirtingo ilgio kojines apatinėje ekrano dalyje, atlikdamas tai minimaliu ėjimų skaičiumi ir kuo greičiau. Pradžioje turi perkelti tik vieną kamuoliuką, vėliau užduotys sunkėja ir būtinų ėjimų skaičius didėja iki 5. Tarp šių užduočių įterpiamos motorinę veiklą kontroliuojančios sekimo užduotys (angl. *a procedure controlling for motor performance is inserted*). Jų metu viršutinėje ekrano dalyje kamuoliukai patys juda ir keičia vietą, o tiriamasis turi sekti ir atitinkamai apatinėje ekrano dalyje perkelti tokį

patį kamuoliuką į naują jo vietą. Užduotys tiksliai kartuoja tą pačią veiksmų seką, kokią tiriamasis prieš tai atliko sprenddamas užduotį. Antro tipo užduotys reikalingos norint įvertinti, kiek laiko tiriamasis panaudojo užduočiai spręsti (kognityvinė funkcija), o kiek – pačiam perkėlimo veiksmui atlikti (motorinė funkcija) (3 pav.).

Vertinti šie rodikliai:

- vidutinis ėjimų skaičius, kurių reikėjo tiriamajam, kad atliktų užduotį, kurią galima atlikti minimaliu dvejų ėjimų skaičiumi (angl. *Stockings of Cambridge Mean Moves (2 moves)*, SOC_MM2);
- vidutinis ėjimų skaičius, kurių reikėjo tiriamajam, kad atliktų užduotį, kurią galima atlikti minimaliu trijų ėjimų skaičiumi (angl. *Stockings of Cambridge Mean Moves (3 moves)*, SOC_MM3);
- vidutinis ėjimų skaičius, kurių reikėjo tiriamajam, kad atliktų užduotį, kurią galima atlikti minimaliu keturių ėjimų skaičiumi (angl. *Stockings of Cambridge Mean Moves (4 moves)*, SOC_MM4);
- vidutinis ėjimų skaičius, kurių reikėjo tiriamajam, kad atliktų užduotį, kurią galima atlikti minimaliu penkių ėjimų skaičiumi (angl. *Stockings of Cambridge Mean Moves (5 moves)*, SOC_MM5);
- minimaliu įmanomu ėjimų skaičiumi išspręstų užduočių skaičius, atliekant dvejų ėjimų užduotį (angl. *Stockings of Cambridge Problems solved in minimum moves (2 moves)*, SOC_PSMM2);
- minimaliu įmanomu ėjimų skaičiumi išspręstų užduočių skaičius, atliekant trijų ėjimų užduotį (angl. *Stockings of Cambridge Problems solved in minimum moves (3 moves)*, SOC_PSMM3);
- minimaliu įmanomu ėjimų skaičiumi išspręstų užduočių skaičius atliekant keturių ėjimų užduotį (angl. *Stockings of Cambridge Problems solved in minimum moves (4 moves)*, SOC_PSMM4);
- minimaliu įmanomu ėjimų skaičiumi išspręstų užduočių skaičius atliekant penkių ėjimų užduotį (angl. *Stockings of Cambridge Problems solved in minimum moves (5 moves)*, SOC_PSMM5);



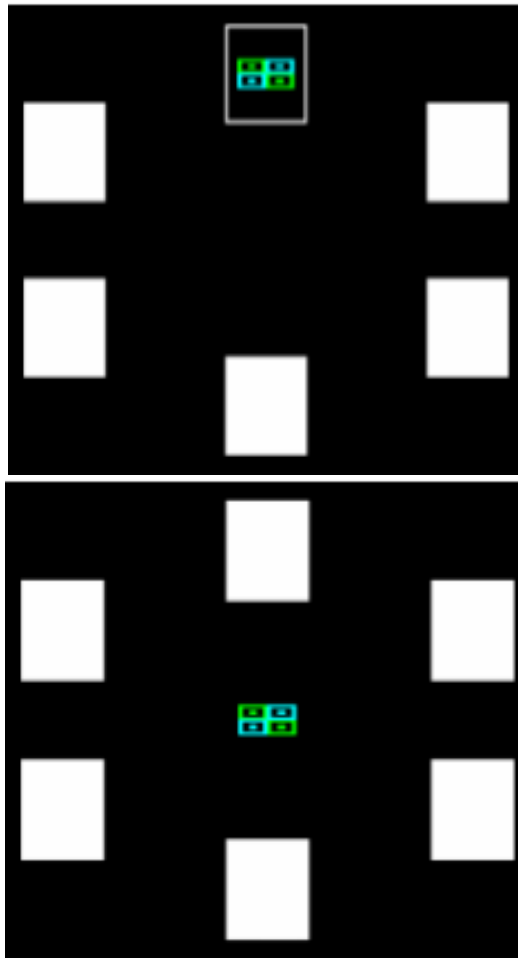
3 pav. Kembridžo kojinių testo pavyzdys

Porinių asociacijų išmokimo testas (angl. *Paired Associates Learning, PAL*)

Porinių asociacijų išmokimo testu vertinama tiriamojo regimoji trumpalaikė atmintis ir naujų dalykų išmokimas. Atliekant testą ekrane rodomos ratu išdėstytos šešios (paskutinėje stadijoje – aštuonios) baltos dėžutės, kurios atsitiktine tvarka kas 3 sekundes viena po kitos atsidaro. Pirmos stadijos metu tik vienoje dėžutėje parodoma abstrakti geometrinė figūra, o kiekvienos kitos stadijos metu dėžučių, kuriose parodomos skirtingos abstrakčios geometrinės figūros, daugėja, t. y. dviejose, trijose, šešiose ir aštuoniose dėžutėse parodoma po skirtingą figūrą. Tiriamasis turi įsiminti, kokia figūra kurioje dėžutėje buvo rodoma. Kai programa atidaro visas dėžutes, esančias ekrane, ir parodo visas figūras, toliau figūros atsitiktine tvarka viena po kitos pasirodo ekrano viduryje, o tiriamasis turi paliesti tą dėžutę, kurioje rodoma figūra buvo. Jei tiriamasis teisingai nurodo visų rodytų figūrų vietą, programa pereina prie kitos sudėtingesnės testo stadijos su 2, 3, 6 ar 8 figūromis. Dviejų ir trijų figūrų stadijos kartojamos po du kartus. Jei tiriamasis suklysta, programa dėžutes vėl atidaro atsitiktine tvarka, tačiau figūrų vieta išlieka ta pati kaip pirmą kartą. Kiekvienos stadijos metu tiriamasis gali atlikti 10 bandymų, kad išmoktų visų figūrų vietą nurodyti teisingai. Jei per 10 bandymų tiriamajam nepavyksta išmokti nurodyti visų figūrų teisingas vietas, PAL testas baigiamas.

Vertinti šie rodikliai:

- pirmu bandymu teisingoje vietoje nurodytų figūrų skaičius (angl. *Paired Associates Learning First trial memory score*, PAL_FTMS);
- vidutinis klaidų skaičius iki visiškai teisingo visų figūrų vietos nurodymo (angl. *Paired Associates Learning Mean errors to success*, PAL_METS);
- vidutinis bandymų skaičius iki visiškai teisingo visų figūrų vietos nurodymo (angl. *Paired Associates Learning Mean trials to success*, PAL_MTTs);
- sėkmingai įvykdytų stadijų skaičius (angl. *Paired Associates Learning Stages completed*, PAL_SC);
- pirmuoju bandymu sėkmingai įvykdytų stadijų skaičius (angl. *Paired Associates Learning Stages completed on first trial*, PAL_SC1T);
- bendras koreguotas klaidų skaičius visose stadijose (angl. *Paired Associates Learning Total errors adjusted*, PAL_TEA);
- bendras koreguotas klaidų skaičius vienos figūros stadijos (angl. *Paired Associates Learning Total errors adjusted (1 shape)*, PAL_TE1ad);
- bendras koreguotas klaidų skaičius dviejų figūrų stadijos (angl. *Paired Associates Learning Total errors adjusted (2 shape)*, PAL_TE2ad);
- bendras koreguotas klaidų skaičius trijų figūrų stadijos (angl. *Paired Associates Learning Total errors adjusted (3 shape)*, PAL_TE3ad);
- bendras koreguotas klaidų skaičius šešių figūrų stadijos (angl. *Paired Associates Learning Total errors adjusted (6 shape)*, PAL_TE6ad);
- bendras koreguotas klaidų skaičius aštuonių figūrų stadijos (angl. *Paired Associates Learning Total errors adjusted (8 shape)*, PAL_TE8ad);
- bendras atliktų bandymų skaičius (angl. *Paired Associates Learning Total trials*, PAL_TT) ir
- bendras atliktų bandymų skaičius vienos figūros stadijos (angl. *Paired Associates Learning Total trials (1 shape)*, PAL_TT1);
- bendras atliktų bandymų skaičius dviejų figūrų stadijos (angl. *Paired Associates Learning Total trials (2 shape)*, PAL_TT2);
- bendras atliktų bandymų skaičius trijų figūrų stadijos (angl. *Paired Associates Learning Total trials (3 shape)*, PAL_TT3);
- bendras atliktų bandymų skaičius šešių figūrų stadijos (angl. *Paired Associates Learning Total trials (6 shape)*, PAL_TT6);
- bendras atliktų bandymų skaičius aštuonių figūrų stadijos (angl. *Paired Associates Learning Total trials (8 shape)*, PAL_TT8);
- bendras koreguotas atliktų bandymų skaičius (angl. *Paired Associates Learning Total trials (adjusted)*, PAL_TTad).



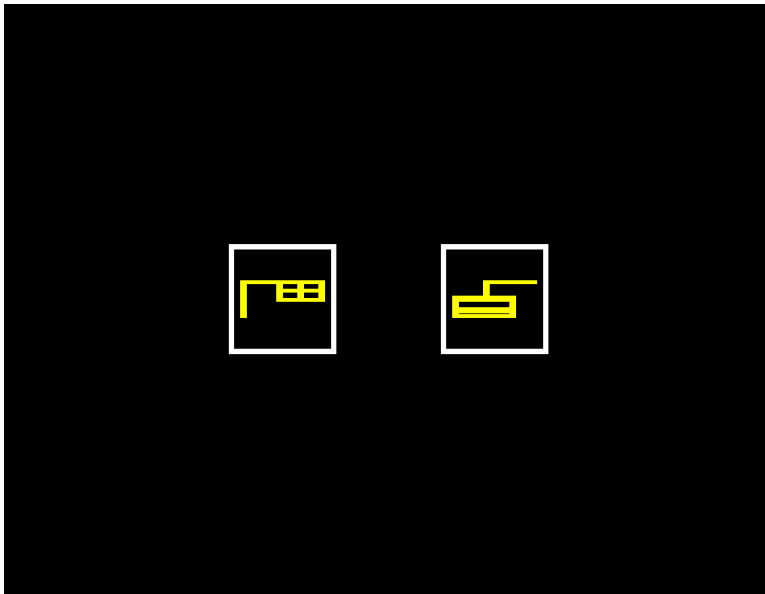
4 pav. Porinių asociacijų išmokimo testo pavyzdys

Figūrų atpažinimo testas, betarpiškas atpažinimas (angl. *Pattern Recognition Memory immediate, PRMi*)

Figūrų atpažinimo testu vertinama tiriamojo regimoji atpažinimo atmintis. Šis testas jautrus medialinės temporalinės skilties pažeidimui. Testo metu ekrane viena po kitos rodoma 12 spalvotų abstrakčių geometrinių figūrų, kurioms sunku priskirti kokį nors pavadinimą (žodinę užuominą). Betarpiško atpažinimo testo metu tiriamajam parodžius visas 12 figūrų, ekrane rodoma po 2 figūras, iš kurių viena jau yra tiriamajam matyta, kita – nauja. Tiriamasis turi paliesti tą figūrą, kurią jis jau matė (5 pav.).

Vertintas šis rodiklis:

- teisingų atsakymų skaičius (angl. *Pattern Recognition Memory immediate Number correct*, PRMi_NC).



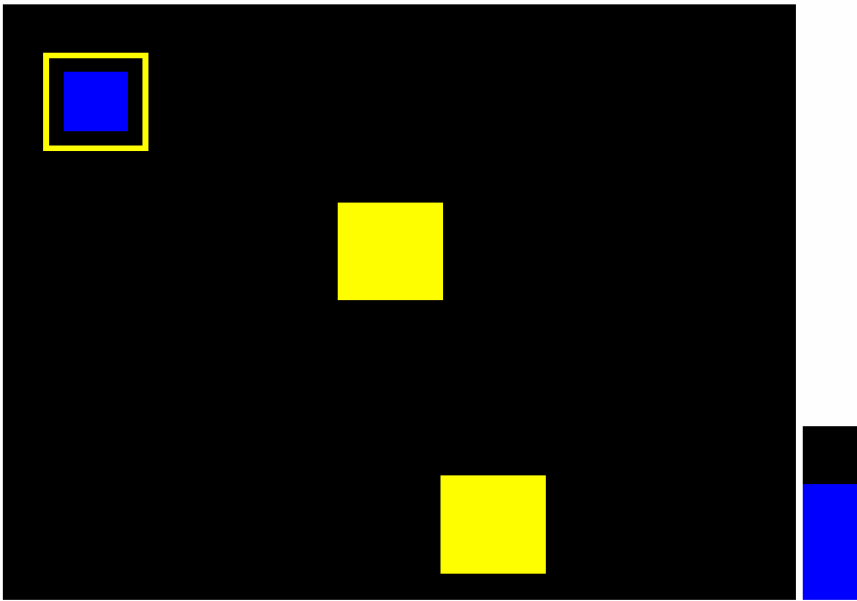
5 pav. Figūrų atpažinimo testo pavyzdys, atpažinimo stadija

Erdvinės darbinės atminties testas (angl. *Spatial Working Memory*, SWM)

Šis testas vertina darbinę atmintį. Atliekant testą vertinamas tiriamojo gebėjimas išlaikyti vizualinio-erdvinio pobūdžio informaciją ir manipuliuoti atsimintais elementais, naudojant darbinę atmintį. Ekrane rodomos spalvotos dėžutės, kurių skaičius su kiekviena testo stadija didėja nuo trijų iki aštuonių, keičiasi dėžučių spalva ir jų erdvinis išsidėstymas. Tiriamasis turi kiekvieną dėžutę atidaryti paliesdamas ją ekrane ir patikrinti, ar dėžutėje yra mėlynas kvadratėlis. Surastą kvadratėlį tiriamasis turi padėti į lentynėlę ekrano pakraštyje. Kiekvienos stadijos metu, radus kvadratėlį, toje pačioje dėžutėje jo daugiau nebebus randama ir reikia ieškoti visose likusiose dėžutėse, tiek dar neliestose, tiek tose, kurios iki tol buvo tuščios, tačiau nebeliesti dėžutės, kurioje kvadratėlis jau buvo surastas. Taip eliminavimo būdu mažėja dėžučių skaičius, kuriose galima rasti mėlyną kvadratėlį (6 pav.).

Vertinti šie rodikliai:

- tarpinių klaidų bendras skaičius (angl. *Spatial Working Memory Between errors*, SWM_BE). Tarpinės klaidos – tai klaidos, kai pakartotinai paliečiama dėžutė, kurioje mėlynas kvadratinis jai buvo rastas;
- tarpinių klaidų skaičius keturių dėžučių stadijos (angl. *Spatial Working Memory Between errors (4 boxes)*, SWM_BE4);
- tarpinių klaidų skaičius šešių dėžučių stadijos (angl. *Spatial Working Memory Between errors (6 boxes)*, SWM_BE6);
- tarpinių klaidų skaičius aštuonių dėžučių stadijos (angl. *Spatial Working Memory Between errors (8 boxes)*, SWM_BE8);
- bendras vidinių klaidų skaičius (angl. *Spatial Working Memory Within errors*, SWM_WE). Vidinės klaidos – tai klaidos, kai iš karto vėl mėginama atidaryti tą pačią dėžutę, kuri ką tik rasta tuščia;
- vidinių klaidų skaičius keturių dėžučių stadijos (angl. *Spatial Working Memory Within errors (4 boxes)*, SWM_WE4);
- vidinių klaidų skaičius šešių dėžučių stadijos (angl. *Spatial Working Memory Within errors (6 boxes)*, SWM_WE6);
- vidinių klaidų skaičius aštuonių dėžučių stadijos (angl. *Spatial Working Memory Within errors (8 boxes)*, SWM_WE8);
- bendras dvigubų klaidų skaičius (angl. *Spatial Working Memory Double Errors*, SWM_DE). Dvigubos klaidos – tai klaidos, kurias galima vertinti ir kaip tarpines, ir kaip vidines. Šios klaidos skaičiuojamos tik keturių ir daugiau dėžučių stadijose;
- dvigubų klaidų skaičius keturių dėžučių stadijos (angl. *Spatial Working Memory Double Errors (4 boxes)*, SWM_DE4);
- dvigubų klaidų skaičius šešių dėžučių stadijos (angl. *Spatial Working Memory Double Errors (6 boxes)*, SWM_DE6);
- dvigubų klaidų skaičius aštuonių dėžučių stadijos (angl. *Spatial Working Memory Double Errors (8 boxes)*, SWM_DE8);
- bendras testo klaidų skaičius (angl. *Spatial Working Memory Total errors*, SWM_TE). Tai yra kartų skaičius kai pasirenkama dėžutė, kurioje negali būti mėlyno kvadratinio ir ji neturėtų būti atidaroma. Tai yra tarpinės klaidos + vidinės klaidos - dvigubos klaidos.
- bendras klaidų skaičius keturių dėžučių stadijos (angl. *Spatial Working Memory Total errors (4 boxes)*, SWM_TE4);
- bendras klaidų skaičius šešių dėžučių stadijos (angl. *Spatial Working Memory Total errors (6 boxes)*, SWM_TE6);
- bendras klaidų skaičius aštuonių dėžučių stadijos (angl. *Spatial Working Memory Total errors (8 boxes)*, SWM_TE);



6 pav. Erdvinės darbinės atminties testo pavyzdys

Figūrų atpažinimo testas, uždelstas atpažinimas (angl. *Pattern Recognition Memory delayed, PRMd*)

Testo metu vertinama tiriamojo regimoji atpažinimo atmintis (uždelstas atpažinimas). Tarp PRMd testo stimulinių figūrų pateikimo, kuris atliekamas iš karto po PRMi testo ir PRMd testo, atpažinimo stadijos turi būti praėję 30 min. Tarp PRMd testo stimulų pateikimo ir jų atpažinimo įsiterpia SWM testas. Atpažinimo etape ekrane rodoma iš karto po dvi spalvotas abstrakčias geometrines figūras, iš kurių viena yra jau matyta demonstruojant po vieną figūrą iš karto pabaigus PRMi testą, kita – nematyta. Tiriamasis turi paliesti tą figūrą, kuri yra jau matyta.

Vertintas šis rodiklis:

- teisingų atsakymų skaičius (angl. *Pattern Recognition Memory delayed Number correct, PRMd*).

4.3. Statistiniai metodai

Duomenų analizei naudotas statistinis paketas SPSS 20.0 (*Windows* versija). Kokybiniai kintamieji pateikiami nurodant absoliutų skaičių ir procentinę išraišką. Kiekybiniai kintamieji pateikiami nurodant vidurkį ir standartinę nuokrypį (SN) arba standartines paklaidas (SP) (jei pasiskirstymas yra normalinis). Duomenų pasiskirstymo normalumui tikrinti buvo naudotas Šapiro-Vilko (angl. *Shapiro-Wilk*) testas. Lyginant grupes kiekybinio kintamojo atžvilgiu buvo taikytas Stjudento t testas (angl. *Student t-test*) arba atlikta dispersinė analizė (angl. *Analysis of Variance*, ANOVA). Kokybiniams kintamiesiems palyginti buvo taikytas chi kvadratų (χ^2) testas. Lyginant pirmosios CANTAB sesijos testų rodiklius daugiau kaip dvejose tiriamųjų grupėse buvo atlikta vienfaktorinė dispersinė analizė (angl. *one - way ANOVA*) su tarpgrupiniu palyginimu, naudojant Bonferonio (angl. *Bonferroni*) *post-hoc* testą. Dispersijos lygybės grupėse tikrinimas buvo atliekamas naudojant Leveno (angl. *Levene*) testą.

Duomenų koreliacinė analizė atlikta taikant Pirsono (angl. *Pearson*) koreliacijos koeficientą r (normaliai pasiskirsčiusiems duomenims).

Vertinant CANTAB testų rodiklių pokytį daugiau kaip dvejose tiriamųjų grupėse tarp pirmos ir antros testavimo sesijos buvo taikytas kartotinių bandymų dispersinės analizės metodas (angl. *Repeated-measures ANOVA*). Bonferroni *post hoc* testas buvo naudotas tarpgrupiniam palyginimui. Skirtumų tarp visų galimų grupių porų dispersijų sferiškumas buvo tikrintas naudojant Mauchly sferiškumo testą.

Kognityvinių sutrikimų profilių skirtingose AL grupėse homogeniškumui įvertinti naudota klasterinė analizė, grupių paskirstymui į klasterius naudoti visų tirtų rodiklių rezultatai.

Pirmojo ir antrojo testavimo rezultatai panaudoti apskaičiuojant imties dydį, pakankamą tolesniam ilgalaikio vaisto efektyvumo tyrimui. Įvertintas imties dydis, galia ir efekto dydis. Pirmos rūšies klaidos tikimybė $\alpha = 0,05$.

Siekiant nustatyti kognityvinius, demografinius ir klinikinius rodiklius, kurie galėtų būti ilgalaikio gydymo efektyvumo prognostiniais veiksniais, konstruoti bendrieji tiesinės regresijos modeliai (angl. *General Linear Model*, GLM) į kuriuos kaip nepriklausomi kintamieji (regresoriai) įtraukti: vienas CANTAB testo rodiklis pirmame testavime, to paties testo rodiklio pokytis tarp pirmojo ir antrojo testavimų, pagrindiniai, bet nekoreliuojantys demografiniai ir klinikiniai rodikliai. Nepriklausomų kintamųjų koreliacija buvo patikrinta prieš sudarant modelius. Jei dviejų rodiklių koreliacija buvo reikšminga, į modelį įtrauktas tik vienas iš dviejų kintamųjų. Priklausomas kintamasis bendrosios tiesinės regresijos modelyje buvo to paties CANTAB

testo rodiklio pokytis tarp pirmojo ir trečiojo testavimų (t.y. po 4 mėnesių gydymo). Taikytas atgalinio pažingsninio nepriklausomų kintamųjų pašalinimo (angl. *backward stepwise removal*) metodas.

Reikšmingumo lygmeniu laikytas $p < 0,05$.

5. REZULTATAI

5.1. Tiriamųjų demografinės, klinikinės ir kognityvinės charakteristikos

Tyrime dalyvavo 102 asmenys. Iš jų 72 buvo sergantys AL: 62 asmenys, kuriems buvo naujai diagnozuota AL ir pradėtas įprastinis gydymas donepeziliu, 10 asmenų, sergančių AL ir daugiau kaip 3 mėnesius gydymą stabilia 10 mg donepezilio doze, ir 30 – sveiki asmenys (KG). Lyginant AL ir kontrolinės grupės tiriamųjų rodiklius buvo atlikta vienfaktorinė dispersinė analizė (ANOVA). Bonferonio (*Bonferroni*) *post-hoc* testas taikytas atskiroms grupėms palyginti, jei grupių dispersijos buvo lygios, Leveno (*Levene*) testas $>0,05$. Tiriamųjų amžius buvo nuo 65 iki 88 metų (vidurkis \pm SN 76,88 \pm 5,43). Iš jų 55 (53,9 %) buvo moterys, 47 (46,1 %) vyrai. Tiriamųjų mokymosi trukmė buvo nuo 4 iki 20 metų (vidurkis \pm SN 13,07 \pm 4,12). Tiriamųjų grupės patikimai nesiskyrė pagal amžių ($p = 0,931$), išsilavinimą metais ($p = 0,457$), lytį ($p = 0,809$), depresijos lygį, GDS skalę balais ($p = 0,835$). Pagal GDS skalę 80 (78,4 %) tiriamųjų buvo normali nuotaika, 22 (21,6 %) – lengva depresija. MMSE patikimai nesiskyrė tarp trijų AL tiriamųjų grupių, tačiau statistiškai reikšmingai buvo didesnis kontrolinės grupės tiriamųjų. Visų tyrime dalyvavusių asmenų demografinės charakteristikos, depresijos lygis pagal GDS skalę, MMSE testo balai pateikiami 6 lentelėje.

6 lentelė. Demografinės tiriamųjų charakteristikos

Kintamieji	AL+ grupė	AL– grupė	Gydoma DZP AL grupė	Kontrolinė grupė	Statistiniai metodai
Tiriamųjų skaičius, N	30	32	10	30	
Amžius (metai), Vidurkis \pm SN	77,30 \pm 5,11	77,03 \pm 5,28	76,50 \pm 4,43	76,43 \pm 6,36	Vienfaktorinė dispersinė analizė ANOVA F(3,98) = 0,148; p = 0,931, sn
Moterys/Vyrai N	17/13	17/15	4/6	17/13	Pearson Chi square = 0,970; p = 0,809, sn
Išsilavinimas (metai), Vidurkis \pm SN	13,17 \pm 4,79	13,47 \pm 4,02	11,10 \pm 3,73	13,20 \pm 3,61	Vienfaktorinė dispersinė analizė ANOVA F(3,98) = 0,875; p = 0,457, sn

Depresija (GDS skalė), Vidurkis ± SN	7,670±4,93	6,84±3,91	7,50±4,33	6,77±4,34	Vienfaktorinė dispersinė analizė ANOVA F(3, 98) = 0,286; p = 0,835, sn
MMSE testas, Vidurkis ± SN	21,57±1,57	21,25±1,48	21,80±1,14	29,47±0,57	Vienfaktorinė dispersinė analizė ANOVA F(3,98) = 277,1; p < 0,001 Bonferroni post-hoc: AL+ = AL- = gydomi DZP AL (p = 1,0); KG > AL+, AL-, gydomi DZP AL (p < 0,001)

SN – standartinis nuokrypis, sn – statistiškai nereikšminga.

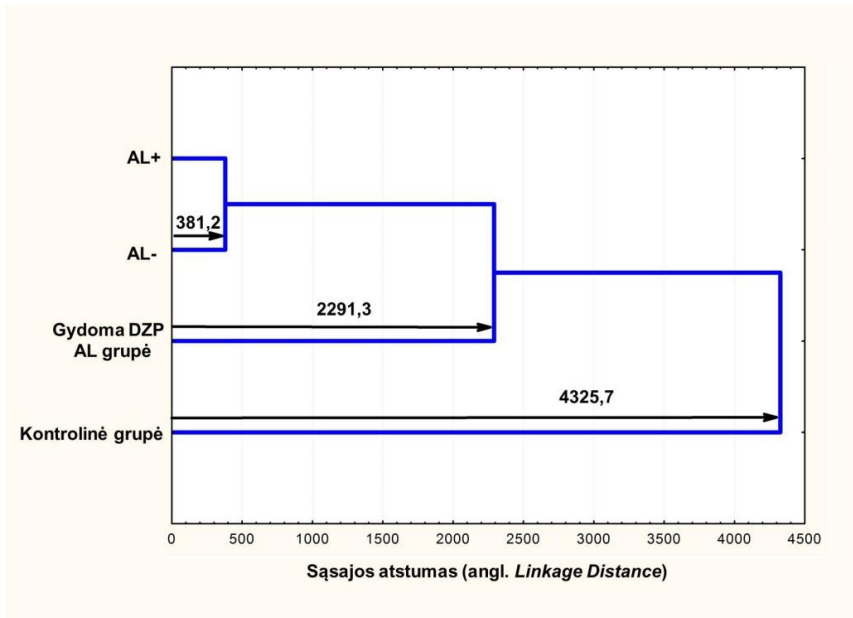
5.2. Kognityvinių sutrikimų profilių skirtingose AL grupėse homogeniškumo palyginimas

62 į tyrimą įtraukti pacientai buvo naujai diagnozuoti ir dar nepradėję simptominio AL gydymo. Ši grupė tiriamųjų buvo randomizuota į dvi grupes AL+ (N = 30) ir AL- (N = 32), tačiau pirmojo testavimo metu jos buvo vienodos ir išsiskyrė tik antrojo testavimo metu, nes AL+ grupės tiriamieji buvo išgėrę pirmąją vaisto dozę po pirmojo testavimo. Trečioji tiriamųjų grupė (N = 10), t. y. pacientai, kuriems AL buvo diagnozuota anksčiau ir kurie ne mažiau kaip 3 mėnesius jau buvo gydomi stabilia 10 mg donepezilio doze.

Remiantis literatūros duomenimis, yra žinoma, kad ilgalaikis donepezilio vartojimas pakeičia kognityvinių profilių pagerindamas atmintį, ypač epizodinę ir iš dalies darbinę, bet mažiau veikia frontales funkcijas, reakcijų greitį, dėmesį, atpažinimą [189–179]. Atlikti tyrimai su sveikais savanoriais parodė, kad donepezilis pagerina regimąją ir žodinę epizodinę atmintį [192–194], tačiau dėmesiui, darbinei atminčiai, vykdomosioms funkcijoms, semantinei atminčiai vaistas įtakos beveik neturi [192].

Todėl darbo pradžioje turėjome įsitikinti ir nustatyti, ar mūsų visos trys AL pacientų grupės yra homogeniškos pagal savo kognityvinių profilių tiriant kompiuterizuotais kognityviniais testais, nes pagal visuminį demencijos sunkumą vertinamą MMSE balais visos trys grupės pirmojo testavimo metu patikimai nesiskyrė (6 lentelė).

Kognityvinių sutrikimų profilių skirtingose AL grupėse vienodumui įvertinti taikyta klasterinė analizė, grupių paskirstymui į klasterius naudoti visų tirtų rodiklių rezultatai (6 pav.).



6 pav. Keturių tiriamųjų grupių kognityvinių profilių sąsajos atstumų dendrograma

AL+ ir AL– grupės, kurios abi yra *de novo*, yra labai artimos pagal kognityvinį profilį. Trečioji gydomų AL pacientų grupė yra toli nuo AL+ ir AL– grupių ir pagal sąsajos atstumus užima tarpinę padėtį tarp *de novo* AL tiriamųjų grupių ir kontrolinės grupės.

7 lentelė. Euklidiniai atstumai tiriamųjų grupėse

Tiriamųjų grupė	AL+	AL–	Gydoma DZP AL grupė	KG
AL+	0	381	2671	4326
AL–	381	0	2291	4654
Gydoma DZP AL grupė	2671	2291	0	6676
KG	4326	4654	6676	0

Remdamiesi tiek publikuotais literatūros duomenimis [189–179], tiek mūsų gautais rezultatais, darome išvadą, kad ilgalaikis donepezilio vartojimas ryškiai pakeičia kognityvinių sutrikimų profilį. Ilgalaikis gydymas donepeziliu pagerina epizodinę atmintį ir išmokimą, bet turi mažiau įtakos vykdomosioms funkcijoms. Pacientai, kurie serga AL ir jau yra gydomi, turi geresnę trumpalaikę atmintį nei tie, kurie yra naujai diagnozuoti, tačiau kadangi visose AL grupėse bendras demencijos sunkumas pagal MMSE yra vienodas, tai gydomų tiriamųjų grupėje blogesnės yra vykdomosios funkcijos.

Tikėtina ar galima manyti, kad gydomų AL tiriamųjų grupė išlaiko vienodą MMSE su kitomis grupėmis tik dėl pastovios cholinerginės stimuliacijos vaistais, tačiau patomorfologiniai pakitimai gydomų tiriamųjų grupėje yra didesni nei naujai diagnozuotų tiriamųjų grupėse.

Euklidiniai atstumai (7 lentelė), lyginant su sąsajos atstumais, suteikia papildomos informacijos apie tiriamųjų grupių kognityvinį heterogeniškumą. Iš dendrogramos ir joje pateiktų skaitmeninių reikšmių galėtų atrodyti, kad gydomų AL grupė yra vienoje ašyje, bet tarpinėje padėtyje tarp *de novo* AL grupių ir kontrolinės grupės. Euklidinių atstumų įverčiai rodo, kad tiriamųjų grupės neišsidėsto vienoje ašyje, o atstumas tarp gydomos AL ir kontrolinės grupės yra net didesnis nei naujai diagnozuotų AL grupių iki KG. Tai rodytų, kad visuminis gydomų AL tiriamųjų grupės kognityvinis profilis yra netgi tolimesnis kontrolinei grupei nei bet kurios iš naujai diagnozuotų AL grupių.

Dėl žymaus kokybinio kognityvinių sutrikimų profilio skirtumo tarp negydomų ir gydomų AL tiriamųjų gydomų AL tiriamųjų grupė netinka CANTAB testų rodiklių gebėjimo vienos donepezilio dozės poveikiui įvertinti.

5.3. CANTAB testų rodiklių palyginimas tarp tiriamųjų grupių pirmojo testavimo metu

Siekiant pagrindinio tyrimo tikslo, pradžioje reikėjo išsiaiškinti, kurie CANTAB testų rodikliai gali patikimai atskirti AL pacientus nuo kontrolinės grupės asmenų. Tų testų rodiklių, kuriuos atliekant gauti rezultatai statistiškai reikšmingai nesiskiria AL sergančiųjų ir sveikų kontrolinių asmenų grupėse, tolimesnis nagrinėjimas tyrime būtų neinformatyvus.

Norint išsiaiškinti, kurie CANTAB testų rodikliai gali patikimai atskirti AL pacientus nuo kontrolinės grupės asmenų, buvo palyginti AL+, AL– ir KG asmenų CANTAB testų rezultatai pirmojo testavimo metu. Lyginant AL ir kontrolinės grupės tiriamųjų rodiklius, buvo atlikta vienfaktorinė dispersinė analizė (ANOVA). Bonferonio (*Bonferroni*) *post-hoc* testas taikytas palyginimui tarp atskirų grupių, jei grupių dispersijos buvo lygios, Leveno (*Levene*) testas $>0,05$. PAL testo visų rodiklių, PRMi_NC, PRMd_NC rodiklių, SWM_TE, SWM_TE4, SWM_TE6, SWM_TE8, SWM_BE6, SWM_BE8 rodiklių reikšmės buvo statistiškai patikimai blogesnės AL ligonių (tiek AL+, tiek AL–) nei KG asmenų. CANTAB CRT testo rezultatai pirmojo testavimo metu tarp AL ir KG asmenų statsitiškai reikšmingai nesiskyrė. SOC testo tik dviems rodikliams: SOC_MM3 ir SOC_PSMM3 gautas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp abiejų AL grupių (AL+, AL–) ir KG asmenų. CANTAB testų rodikliai, atspindintys dėmesį ir reakcijos greitį

(CRT), vykdomąsias (angl. *Executive functions*) funkcijas (SOC), pateikiami 8 lentelėje, atspindintys epizodinę atmintį, išmokimą ir atsiminimą (PAL) – 9 lentelėje, atspindintys epizodinę atpažinimo atmintį (PRMi ir PRMd) – 10 lentelėje, atspindintys darbinę atmintį (angl. *Working memory*) – 11 lentelėje.

8 lentelė. Pasirinkimo reakcijos laiko (CRT testas) ir vykdomųjų funkcijų (Kembrižo kojinių testas, SOC) testų rodiklių palyginimas tarp tiriamųjų grupių

Testas	AL+ grupė	AL– grupė	Kontrolinė grupė (KG)	Vienfaktorinė dispersinė analizė ANOVA	Bonferroni post-hoc
CRT_MeanCorLat, ms	573,0±192,9	548,0±166,8	536,6±230,9	F = 0,266; p = 0,767, sn	KG = AL+ = AL–
CRT_TotCorTRL, N	98,97±1,40	98,72±2,14	98,50±2,01	F = 0,459; p = 0,633, sn	KG = AL+ = AL–
CRT_TotIncTRL, N	0,87±1,20	1,00±1,81	1,20±1,64	F = 0,338; p = 0,714, sn	KG = AL+ = AL–
SOC_MM2	2,15±0,35	2,28±0,51	2,03±1,83	F = 3,394; p < 0,05*	Nevertinama
SOC_PSMM2	1,83±0,38	1,69±0,59	1,97±0,18	F = 3,361; p < 0,05*	Nevertinama
SOC_MM3	3,75±0,73	3,55±0,65	3,16±0,37	F = 7,164; p = 0,001	KG < AL+, AL– AL+ = AL–
SOC_PSMM3	1,23±0,63	1,34±0,70	1,80±0,41	F = 7,714; p = 0,001	KG > AL+, AL– AD+ = AD–
SOC_MM4	5,11±0,98	5,15±1,04	4,90±0,93	F = 0,576; p = 0,564, sn	KG = AL+ = AL–
SOC_PSMM4	2,60±0,93	2,38±1,09	2,54±1,25	F = 0,343; p = 0,711, sn	KG = AL+ = AL–
SOC_MM5	6,60±1,65	7,03±1,38	6,61±1,51	F = 0,820; p = 0,444, sn	KG = AL+ = AL–
SOC_PSMM5	1,37±0,99	1,45±1,14	1,83±1,23	F = 1,427; p = 0,246, sn	KG = AL+ = AL–

CANTAB testų rodikliai pateikiami Vidurkis ± SN, sn – statistškai nereikšminga;

*Levene testo reikšmingumas (p < 0,05), ANOVA reikšmės nevertinamos.

9 lentelė. Porinių asociacijų išmokimo, PAL, testo rodiklių palyginimas tarp tiriamųjų grupių

Testas	AL+ grupė	AL- grupė	Kontrolinė grupė	Vienfaktorinė dispersinė analizė ANOVA	Bonferroni post-hoc
PAL_FTMS	9,50±3,59	8,78±3,79	17,83±4,68	F = 47,08; p < 0,001	KG > AL+, AL- AL+ = AL-
PAL_METS	8,47±3,31	8,48±2,63	2,64±2,86	F = 39,88; p < 0,001	KG < AL+, AL- AL+ = AL-
PAL_MTTs	3,67±0,68	3,74±0,76	1,85±0,71	F = 68,14; p < 0,001	KG < AL+, AL- AL+ = AL-
PAL_SC	6,30±1,12	6,00±0,88	7,93±0,25	F = 47,27; p < 0,001	KG > AL+, AL- AL+ = AL-
PAL_SCIT	3,60±1,28	3,50±1,19	5,40±1,22	F = 23,01; p < 0,001	KG > AL+, AL- AL+ = AL-
PAL_TEA	107,3±36,6	119,2±32,2	20,83±22,3	F = 91,42; p < 0,001	KG < AL+, AL- AL+ = AL-
PAL_TE1ad	0,10±0,40	0,34±0,83	0,00±0,00	F = 3,349*; p < 0,05	Nevertinama
PAL_TE2ad	2,10±2,39	2,15±3,07	0,33±1,02	F = 5,930*; p < 0,05	Nevertinama
PAL_TE3ad	12,63±12,5	13,15±12,2	1,20±1,39	F = 13,43*; p < 0,001	Nevertinama
PAL_TE6ad	33,00±15,2	38,71±13,8	6,07±6,87	F = 59,09; p < 0,001	KG < AL+, AL- AL+ = AL-
PAL_TE8ad	59,50±16,9	64,84±14,5	13,23±14,1	F = 105,9; p < 0,001	KG < AL+, AL- AL+ = AL-
PAL_TTad	31,67±7,16	32,75±7,27	14,57±5,08	F = 72,59; p < 0,001	KG < AL+, AL- AL+ = AL-
PAL_TT1	2,10±0,40	2,34±0,82	2,00±0,00	F = 3,349*; p < 0,05	Nevertinama
PAL_TT2	3,23 ± 1,36	3,46±2,09	2,20±0,61	F = 6,186*; p < 0,05	Nevertinama
PAL_TT3	7,10±3,99	7,28±3,99	2,73±0,86	F = 18,31; p < 0,001	KG < AL+, AL- AL+ = AL-
PAL_TT6	6,57±3,79	7,37±4,11	3,10±1,94	F = 13,36; p < 0,001	KG < AL+, AL- AD+ = AD-
PAL_TT8	3,97±4,88	1,66±3,60	4,50±2,42	F = 5,039*#; p < 0,05	Nevertinama

CANTAB testų rodikliai pateikiami Vidurkis ± SN;

*Levene testas p < 0,05, ANOVA reikšmės nevertinamos;

Į vidurkių skaičiavimus įtraukti ir tie tiriamieji, kurie nepasiekė 8 figūrų stadijos (daugiausia sergantys AL), todėl šio rodiklio rezultatai automatiškai įvesti kaip 0. Dėl šio fakto reikšmės nevertinamos.

10 lentelė. Figūrų atpažinimo testo betarpiško atpažinimo, PRMi, ir Figūrų atpažinimo testo uždelsto atpažinimo, PRMd, rodiklių palyginimas tarp tiriamųjų grupių

Testas	AL+grupė	AL- grupė	Kontrolinė grupė	Vienfaktorinė dispersinė analizė ANOVA	Bonferroni post-hoc
PRMi_NC	8,03±1,47	7,44±1,65	9,93±1,39	F = 22,84; p < 0,001	KG > AL+, AL- AD+ = AD-
PRMd_NC	6,30±1,84	6,43±1,39	9,40±1,69	F = 34,25; p < 0,001	KG > AL+, AL- AL+ = AL-

CANTAB testų rodikliai pateikiami Vidurkis ± SN.

11 lentelė. Erdvinės darbinės atminties, SWM, testo rodiklių palyginimas tarp tiriamųjų grupių

Testas	AL+grupė	AL- grupė	Kontrolinė grupė	Vienfaktorinė dispersinė analizė ANOVA	Bonferroni post-hoc
SWM_BE	58,83±13,95	62,12±10,54	34,73±16,85	F = 35,0*; p < 0,001	Nevertinama
SWM_BE4	4,50±3,26	5,69±3,21	1,70±1,78	F = 15,19*; p < 0,001	Nevertinama
SWM_BE6	19,77±6,33	19,34±6,48	10,73±7,75	F = 16,66; p < 0,001	KG < AL-, AL+ AL+ = AL
SWM_BE8	34,57±7,69	37,09±6,64	22,30±8,99	F = 31,37; P < 0,001	KG < AL+, AL- AL+ = AL
SWM_TE	60,3±14,5	64,1±10,5	36,2±17,2	F = 34,29; p < 0,001	KG < AL+, AL- AL+ = AL-
SWM_TE4	5,03±3,58	6,12±3,35	2,37±2,31	F = 11,66; p < 0,001	KG < AL+, AL- AL+ = AL-
SWM_TE6	20,0±6,53	19,7±6,58	11,0±7,89	F = 16,17; p < 0,001	KG < AL+, AL- AL+ = AL-
SWM_TE8	35,2±7,86	38,2±6,67	22,8±9,01	F = 32,78; p < 0,001	KG < AL+, AL- AL+ = AL-
SWM_DE	1,67±1,71	2,09±2,53	1,03±1,30	F = 2,35; p = 0,101, sn	KG = AL+ = AL-
SWM_DE4	0,13±0,35	0,13±0,55	0,10±0,40	F = 0,05; p = 0,949, sn	KG = AL+ = AL-
SWM_DE6	0,33±0,76	0,56±0,88	0,37±1,03	F = 0,59; p = 0,553, sn	KG = AL+ = AL-

SWM_DE8	1,20±1,40	1,41±2,18	0,57±0,77	F = 2,35; p = 0,101, sn	KG = AL+ = AL-
SWM_WE	3,10±2,56	4,06±3,35	2,50±2,66	F = 2,31; p = 0,105, sn	KG = AL+ = AL-
SWM_WE4	0,67±0,99	0,56±1,01	0,77±1,33	F = 0,26; p = 0,774, sn	KG = AL+ = AL-
SWM_WE6	0,60±1,13	0,94±1,19	0,63±1,33	F = 0,729; p = 0,485, sn	KG = AL+ = AL-
SWM_WE8	1,83±1,74	2,58±2,84	1,10±1,06	F = 4,073*; p = 0,02	Nevertinama

CANTAB testų rodikliai pateikiami Vidurkis ± SN, sn – statistškai nereikšminga;

*Levene testo reikšmingumas $p < 0,05$, ANOVA reikšmės nevertinamos.

5.4. CANTAB testų rodiklių ryšys su MMSE

Siekiant įvertinti, ar CANTAB testų pokytis gali būti laikomas kliniškai reikšmingu kognityvinių funkcijų pokyčiu, buvo įvertinta koreliacija tarp CANTAB testų rezultatų ir MMSE balų kaip visuminio demencijos sunkumo rodiklio. Į koreliacijos analizę įtraukti tik tie CANTAB testų rodikliai, kurie patikimai skyrė naujai diagnozuotus (*de novo*) dar nepradėjusius gydymo donepeziliu sergančius AL nuo kontrolinės grupės. Aštuoniems PAL testo rodikliams ir vienam PRMd testo rodikliui gautos statistškai reikšmingos ir stiprios koreliacijos ($r > 0,7$) su MMSE. Gauti duomenys pateikiami 12 lentelėje.

12 lentelė. CANTAB PAL, SOC, PRMi, PRMd, SWM testų rodiklių koreliacija su bendru demencijos sunkumu, vertinamu MMSE testu

Testo rodiklis	Pearsono koreliacijos koeficientas r	p	Testo rodikliai, atrinkti tolimesnei analizei
PAL_FTMS	0,763	$p < 0,001$	Taip
PAL_METS	-0,651	$p < 0,001$	Ne
PAL_MTTs	-0,803	$p < 0,001$	Taip
PAL_SC	0,791	$p < 0,001$	Taip
PAL_SC1T	0,623	$p < 0,001$	Ne
PAL_TEA	-0,870	$p < 0,001$	Taip
PAL_TE6ad	-0,807	$p < 0,001$	Taip
PAL_TE8ad	-0,849	$p < 0,001$	Taip
PAL_TTad	-0,847	$p < 0,001$	Taip
PAL_TT3	-0,632	$p < 0,001$	Ne
PAL_TT6	-0,365	$p < 0,001$	Ne

PRMi_NC	0,509	p < 0,001	Ne
PRMd_NC	0,702	p < 0,001	Taip
SOC_MM3	-0,411	p < 0,001	Ne
SOC_PSMM3	0,433	p < 0,001	Ne
SWM_TE	-0,632	p < 0,001	Ne
SWM_TE4	-0,403	p < 0,001	Ne
SWM_TE6	-0,501	p < 0,001	Ne
SWM_TE8	-0,624	p < 0,001	Ne
SWM_BE6	-0,501	p < 0,001	Ne
SWM_BE8	-0,613	p < 0,001	Ne

5.5. Kognityvinių funkcijų pokyčio po pirmosios donepezilio dozės (pokytis tarp pirmos ir antros CANTAB testų sesijos) įvertinimas, remiantis CANTAB testų rodikliais, trijose tiriamųjų grupėse

Tiems CANTAB testų rodikliams, kurie patikimai skiria AL ir KG tiriamuosius ir kuriems buvo gautos statistiškai patikimos ir stiprios koreliacijos ($r > 0,7$) su MMSE, atspindinčiu visuminį demencijos sunkumą, buvo atlikta kartotinių bandymų dispersinė analizė (angl. *Repeated-measures ANOVA*). Siekta įvertinti, kurie CANTAB testai ir jų rodikliai gali nustatyti reikšmingą kognityvinį pokytį jau po pirmos donepezilio dozės.

Septyniems PAL testo rodikliams: PAL_FTMS, PAL_MTTs, PAL_SC, PAL_TEA, PAL_TE6ad, PAL_TE8ad, PAL_TTad – nustatytas reikšmingas testų rezultatų pokyčių skirtumas tarp 1-osios ir 2-osios CANTAB testavimo sesijų AL+ ir AL– grupėse (sąveikos efektas „Testavimo sesija“*, „Grupė“). Atlikus Bonferinio *post-hoc* testą nustatyta, kad statistiškai reikšmingas rezultatų skirtumas gautas visiems septyniems PAL testo rodikliams antrosios CANTAB testavimo sesijos metu tarp AL+ ir AL– grupių (tarpgrupinis efektas). Reikšmingo skirtumo tarp AL+ ir AL– grupių pirmosios CANTAB testavimo sesijos metu nebuvo. Keturiems PAL testo rodikliams: PAL_MTTs, PAL_TEA, PAL_TE6ad, PAL_TTad – ir PRMd testo rodikliui PRMd_NC gautas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp pirmosios ir antrosios CANTAB testavimo sesijos rezultatų AL+ grupėje, kuriai priskirti tiriamieji išgėrė pirmąją donepezilio dozę tarp pirmo ir antro testavimo (vidinis grupės efektas). Keturi PAL testo rodikliai: PAL_MTTs, PAL_TEA, PAL_TE6ad, PAL_TTad – rodo donepezilio dozės poveikį pagal visus tris vertinimo kriterijus. PRMd_NC rodo vienos donepezilio dozės efektyvumą tik remiantis reikšmingu pokyčiu AL+ grupėje tarp 1-ojo ir 2-ojo testavimo. Trys PAL testo rodikliai: PAL_FTMS, PAL_SC, PAL_TE8ad – rodo vienos donepezilio dozės efektyvumą pagal reikšmingą testų rezultatų pokyčių skirtumą tarp 1-osios ir 2-osios CANTAB testavimo sesijų AL+ ir AL–

grupėse bei reikšmingą rezultatų skirtumą antrosios testavimo sesijos metu tarp AL+ ir AL– grupių. CANTAB testų rodiklių kartotinių bandymų dispersinės analizės rezultatai tiriamųjų grupėse pirmojoje ir antrojoje testavimo sesijose pateikiami 13 lentelėje.

13 lentelė. Kartotinių bandymų dispersinės analizės (rmANOVA) rezultatai su sąveikos efektu bei tarpgrupiniu ir vidiniu grupės absoliučiais skirtumais tiriamųjų grupėse pirmojoje ir antrojoje CANTAB testavimo sesijose

Testo rodiklis	Pokyčio tarp 1-os ir 2-os CANTAB testavimų sesijos skirtumas tarp AL+ ir AL– grupių (sąveikos efektas)	p	Skirtumas tarp AL+ ir AL– grupių antrosios CANTAB testavimo sesijos metu (tarpgrupinis efektas)	p	Skirtumas tarp 1-os ir 2-os CANTAB testavimo sesijos AL+ grupėje (grupės vidinis efektas)	p
PAL_FTMS	3,39	0,0016	4,11	<0,001	1,80	0,130, sn
PAL_MTTs	–0,59	0,0014	–0,62	0,003	–0,51	<0,001
PAL_SC	0,95	<0,0001	1,25	<0,001	0,23	1,00, sn
PAL_TEA	–35,4	<0,0001	–47,3	<0,001	–18,3	0,005
PAL_TE6ad	–11,7	0,0002	–17,5	<0,001	–7,03	0,008
PAL_TE8ad	–8,89	0,0447	–14,2	0,005	–4,67	1,00, sn
PAL_TTad	–8,65	<0,0001	–9,73	<0,001	–4,40	0,002
PRMd_NC	0,61	0,240, sn	0,47	1,00, sn	1,20	0,003

sn – statistškai nereikšminga.

CANTAB PAL testo rodiklių: PAL_FTMS, PAL_MTTs, PAL_SC, PAL_TEA, PAL_TE6ad, PAL_TE8ad, PAL_TTad – ir PRMd testo PRMd_NC rodiklio absoliutūs rezultatų duomenys tiriamųjų grupėse, atliekant 1-ą ir 2-ą testavimą, pateikiami 14–21 lentelėse.

14 lentelė. PAL testo FTMS rodiklio rezultatai tiriamųjų grupėse, atliekant 1-ą ir 2-ą testavimą; efektas: $F(2, 89) = 6,8931$, $p = 0,00165$; vidurkiai, standartiniai nuokrypiai, tiriamųjų skaičiai grupėse

Grupė	Testo rodiklis ir testavimo sesija	Vidurkis	Standartinis nuokrypis	Tiriamųjų skaičius
AL+	PAL_FTMS 1 testavimas	9,50	3,60	30
AL+	PAL_FTMS 2 testavimas	11,30	3,60	30
AL-	PAL_FTMS 1 testavimas	8,78	3,79	32
AL-	PAL_FTMS 2 testavimas	7,19	3,78	32
KG	PAL_FTMS 1 testavimas	17,83	4,68	30
KG	PAL_FTMS 2 testavimas	18,50	3,66	30

15 lentelė. PAL testo MTTS rodiklio rezultatai tiriamųjų grupėse, atliekant 1-ą ir 2-ą testavimą; efektas: $F(2, 89) = 7,07496$, $p = 0,00140$; vidurkiai, standartiniai nuokrypiai, tiriamųjų skaičiai grupėse

Grupė	Testo rodiklis ir testavimo sesija	Vidurkis	Standartinis nuokrypis	Tiriamųjų skaičius
AL+	PAL_MTTTS 1 testavimas	3,67	0,68	30
AL+	PAL_MTTTS 2 testavimas	3,16	0,70	30
AL-	PAL_MTTTS 1 testavimas	3,74	0,76	32
AL-	PAL_MTTTS 2 testavimas	3,81	0,64	32
KG	PAL_MTTTS 1 testavimas	1,85	0,71	30
KG	PAL_MTTTS 2 testavimas	1,76	0,53	30

16 lentelė. PAL testo SC rodiklio rezultatai tiriamųjų grupėse, atliekant 1-ą ir 2-ą testavimą; efektas: $F(2, 89) = 10,347$, $p = 0,00009$; vidurkiai, standartiniai nuokrypiai, tiriamųjų skaičiai grupėse

Grupė	Testo rodiklis ir testavimo sesija	Vidurkis	Standartinis nuokrypis	Tiriamųjų skaičius
AL+	PAL_SC 1 testavimas	6,30	1,12	30
AL+	PAL_SC 2 testavimas	6,53	0,97	30
AL–	PAL_SC 1 testavimas	6,00	0,88	32
AL–	PAL_SC 2 testavimas	5,28	1,08	32
KG	PAL_SC 1 testavimas	7,93	0,25	30
KG	PAL_SC 2 testavimas	7,83	0,65	30

17 lentelė. PAL testo TEA rodiklio rezultatai tiriamųjų grupėse, atliekant 1-ą ir 2-ą testavimą; efektas: $F(2, 89) = 13,502$, $p = 0,00001$; vidurkiai, standartiniai nuokrypiai, tiriamųjų skaičiai grupėse

Grupė	Testo rodiklis ir testavimo sesija	Vidurkis	Standartinis nuokrypis	Tiriamųjų skaičius
AL+	PAL_TEA 1 testavimas	107,33	36,61	30
AL+	PAL_TEA 2 testavimas	88,97	38,26	30
AL–	PAL_TEA 1 testavimas	119,19	32,23	32
AL–	PAL_TEA 2 testavimas	136,25	29,24	32
KG	PAL_TEA 1 testavimas	20,83	22,27	30
KG	PAL_TEA 2 testavimas	18,80	23,42	30

18 lentelė. PAL testo TE6ad rodiklio rezultatai tiriamųjų grupėse, atliekant 1-ą ir 2-ą testavimą; efektas: $F(2, 89) = 9,1980$, $p = 0,00023$; vidurkiai, standartiniai nuokrypiai, tiriamųjų skaičiai grupėse

Grupė	Testo rodiklis ir testavimo sesija	Vidurkis	Standartinis nuokrypis	Tiriamųjų skaičius
AL+	PAL_TE6ad 1 testavimas	33,00	15,21	30
AL+	PAL_TE6ad 2 testavimas	25,97	14,39	30
AL-	PAL_TE6ad 1 testavimas	38,72	13,80	32
AL-	PAL_TE6ad 2 testavimas	43,44	10,08	32
KG	PAL_TE6ad 1 testavimas	6,067	6,87	30
KG	PAL_TE6ad 2 testavimas	5,77	8,57	30

19 lentelė. PAL testo TE8ad rodiklio rezultatai tiriamųjų grupėse, atliekant 1-ą ir 2-ą testavimą; efektas: $F(2, 89) = 3,2200$, $p = 0,04465$; vidurkiai, standartiniai nuokrypiai, tiriamųjų skaičiai grupėse

Grupė	Testo rodiklis ir testavimo sesija	Vidurkis	Standartinis nuokrypis	Tiriamųjų skaičius
AL+	PAL_TE8ad 1 testavimas	59,50	16,90	30
AL+	PAL_TE8ad 2 testavimas	54,83	22,72	30
AL-	PAL_TE8ad 1 testavimas	64,84	14,48	32
AL-	PAL_TE8ad 2 testavimas	69,06	3,77	32
KG	PAL_TE8ad 1 testavimas	13,23	14,16	30
KG	PAL_TE8ad 2 testavimas	11,40	14,00	30

20 lentelė. PAL testo TTad rodiklio rezultatai tiriamųjų grupėse, atliekant 1-ą ir 2-ą testavimą; efektas: $F(2, 89) = 15,802$, $p = 0,00000$; vidurkiai, standartiniai nuokrypiai, tiriamųjų skaičiai grupėse

Grupė	Testo rodiklis ir testavimo sesija	Vidurkis	Standartinis nuokrypis	Tiriamųjų skaičius
AL+	PAL_TTad 1 testavimas	31,67	7,16	30
AL+	PAL_TTad 2 testavimas	27,27	6,73	30
AL-	PAL_TTad 1 testavimas	32,75	7,27	32
AL-	PAL_TTad 2 testavimas	37,00	8,63	32
KG	PAL_TTad 1 testavimas	14,57	5,08	30
KG	PAL_TTad 2 testavimas	14,10	4,78	30

21 lentelė. PRMd testo NC rodiklio rezultatai tiriamųjų grupėse, atliekant 1-ą ir 2-ą testavimą; efektas: $F(2, 89) = 1,4518$, $p = 0,23963$; vidurkiai, standartiniai nuokrypiai, tiriamųjų skaičiai grupėse

Grupė	Testo rodiklis ir testavimo sesija	Vidurkis	Standartinis nuokrypis	Tiriamųjų skaičius
AL+	PRMd_NC 1 testavimas	6,30	1,84	30
AL+	PRMd_NC 2 testavimas	7,50	1,57	30
AL-	PRMd_NC 1 testavimas	6,44	1,39	32
AL-	PRMd_NC 2 testavimas	7,03	2,02	32
KG	PRMd_NC 1 testavimas	9,40	1,69	30
KG	PRMd_NC 2 testavimas	9,93	1,28	30

5.6. Tyrimo imties dydžio skaičiavimas

Kadangi tyrimo pradžioje neturėta jokių CANTAB testų rodiklių duomenų, kuriais remiantis būtų galima apskaičiuoti tyrimui reikiamą imties dydį, taip pat tokių duomenų nėra publikuota mokslinėje literatūroje, todėl imties dydis įvertintas įgijus būtinus pradinis duomenis. Imties dydį skaičiavome, kai jau buvo aišku, kurie CANTAB testai patikimai skiria abi AL grupes nuo KG asmenų, kurie iš šių testų rodiklių patikimai koreliuoja su MMSE ir geba nustatyti kognityvinį pokytį jau po pirmos donepezilio dozės. Imties dydžiui skaičiuoti panaudoti keturi CANTAB testų rodikliai, kurie buvo patikimai informatyvūs pagal visus tris kriterijus (13 lentelė). Imties dydžio skaičiavimai pateikiami 22 lentelėje.

22 lentelė. CANTAB testų rodiklių imties dydis, galia ir efekto dydis

Testo rodiklis	Testo rodiklio pokyčio tarp 1-o ir 2-o testavimų vidurkis AL+ grupėje (N = 30)	Testo rodiklio pokyčio tarp 1- ir 2-o testavimų vidurkis AL- grupėje (N = 32)	Abiejų AL+ ir AL- grupių bendros imties standartinis nuokrypis (N = 62)	Kriterijaus galia (Power, $1-\beta$)	Pirmo tipo klaidos tikimybė (Type I error rate, α)	Imties dydis	Efekto dydis (Effect size, Cohen's d)
PAL MTTs	-0,510	0,077	0,791	0,80	0,05	29	0,742 (vidutinis–didelis)
PAL TEA	-18,367	17,063	36,599	0,95	0,05	28	0,968 (didelis–labai didelis)
PAL TE6ad	-7,033	4,718	14,107	0,85	0,05	26	0,833 (didelis)
PAL TTad	-4,400	4,250	8,426	0,95	0,05	25	1,027 (didelis–labai didelis)

5.7. Gydomo efektyvumo prediktorių įvertinimas

Norėdami nustatyti, kurie demografiniai, klinikiniai, kognityvinių testų pradinio taško (angl. *Baseline*) ir kognityvinių funkcijų pokyčio po pirmos vaisto dozės rodikliai galėtų prognozuoti ilgalaikio (4 mėnesių trukmės) gydymo efektyvumą, remiantis CANTAB ir MMSE testo rodikliais, konstravome bendruosius tiesinės regresijos (angl. *General Linear Models*, GLM) modelius. Modeliai konstruoti tiems CANTAB testų rodikliams, kurie patikimai skiria AL ir KG tiriamuosius, statistiškai patikimai ir stipriai

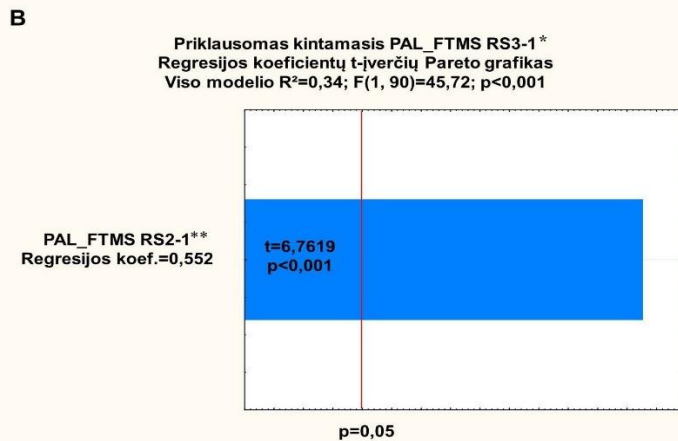
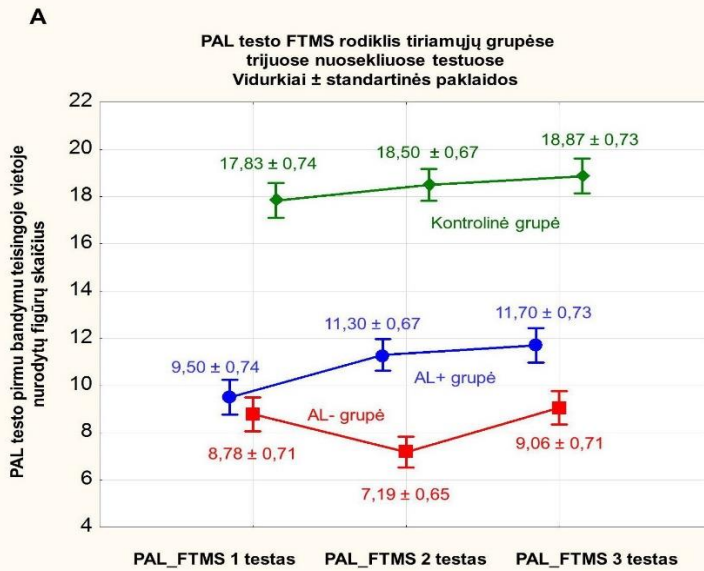
koreliuoja ($r > 0,7$) su MMSE testo rezultatais bei gali nustatyti vienos donepezilio dozės poveikį (12 lentelė).

Kintamųjų atrankai taikytas pažingsnis atgalinio pašalinimo (angl. *backward removal*) veiksmų atrinkimo metodas. Pažingsnis kintamųjų palikimo kriterijus $p < 0,05$, pažingsnis pašalinimo kriterijus $p > 0,05$, žingsnio metu pašalinamas vienas kintamasis su didžiausia p ir mažiausia F reikšme. Buvo atrinkti regresijos modeliai, kurie buvo patikimi: viso modelio determinacijos koeficientas R^2 buvo statistiškai patikimas, $p < 0,05$. Regresijos modelis laikytas tinkamu analizei, jei visi galutinio modelio koeficientai buvo statistiškai reikšmingi, $p < 0,05$.

Tam tikro CANTAB testo rodiklio pokytis tarp 1-o ir 3-io testų į modelius įtrauktas kaip priklausomas kintamasis. Nepriklausomais kintamaisiais įtraukti amžius, išsilavinimas, pradinio taško MMSE balas (t. y. MMSE balas 1-o testavimo metu), depresiškumas (GDS skalės balai), atitinkamo CANTAB testo rodiklio pradinio taško rezultatas ir šio CANTAB testo rodiklio pokytis tarp 1-o ir 2-o testavimų, nepriklausomais kategoriniais kintamaisiais – lytis ir tiriamųjų grupė (AL+, AL– ar KG).

Pažingsninio pašalinimo procedūra atmetė kaip nereikšmingus amžių, lytį, išsilavinimą, pradinio taško MMSE balą, depresiškumą visuose regresijos modeliuose, sudarytuose analizuojamiems CANTAB testų (PAL ir PRMd) rodikliams. Iš viso analizuoti aštuoni rodikliai pagal anksčiau aprašytus informatyvumo kriterijus.

Septynių CANTAB PAL testo rodiklių ir PRMd testo NC rodiklio rezultatų vidurkiai su standartinėmis paklaidomis tiriamųjų grupėse trijose nuosekiose testavimo sesijose, Pareto grafikai su viso modelio determinacijos koeficientu R^2 , p – regresijos modelio patikimumu ir regresijos lygtimis pateikiami 8–15 paveiksluose.



C

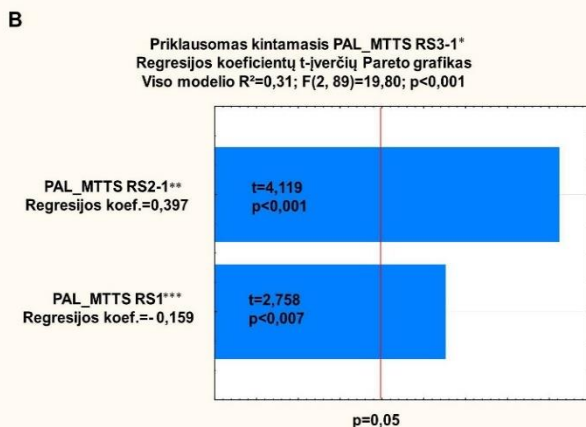
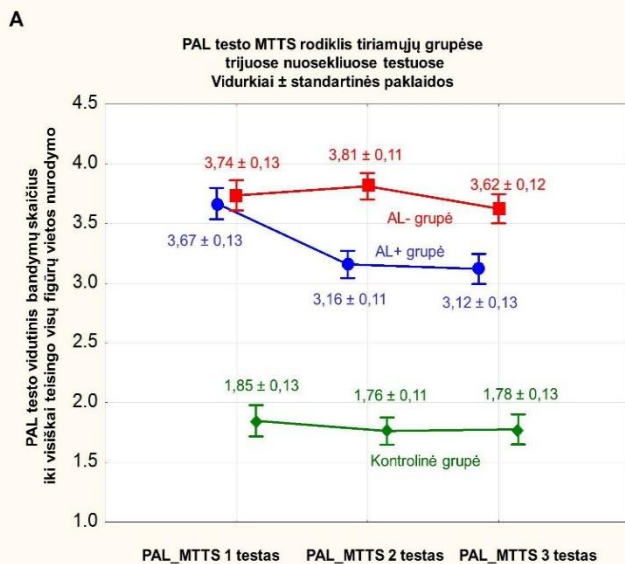
Regresijos lygtis

$$\text{PAL_FTMS RS3-1} = 1,014 + 0,552 \times \text{PAL_FTMS RS2-1}$$

* Priklausomas kintamasis PAL_FTMS RS3-1 yra PAL testo rodiklio „Pirmu bandymu teisingoje vietoje nurodytų figūrų skaičius“ pokytis tarp pirmojo ir trečiojo testų.

** PAL_FTMS RS2-1 yra PAL testo rodiklio „Pirmu bandymu teisingoje vietoje nurodytų figūrų skaičius“ pokytis tarp pirmojo ir antrojo testų.

8 pav. PAL testo FTMS rodiklio bendrojo tiesinės regresijos modelio rezultatai: (A) vidurkiai ± standartinės paklaidos tiriamųjų grupėse trijuose nuosekliuose testuose; (B) regresijos koeficientų Pareto grafikas; (C) regresijos lygtis



C Regresijos lygtis

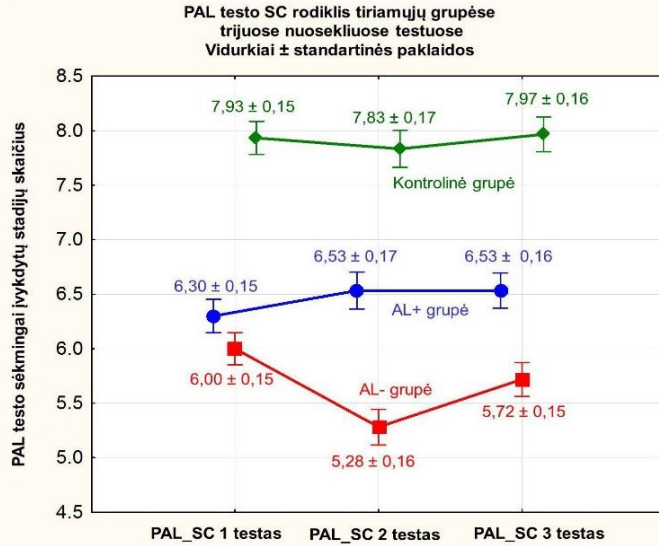
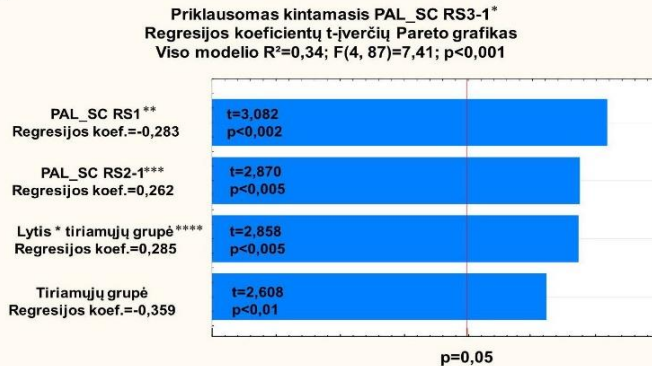
$$\text{PAL_MTTs RS3-1} = 0,318 + 0,397 \times \text{PAL_MTTs RS2-1} - 0,159 \times \text{PAL_MTTs RS1}$$

* Priklausomas kintamasis PAL_MTTs RS3-1 yra PAL testo rodiklio „Vidutinis bandymų skaičius iki visiškai teisingo visų figūrų vietos nurodymo“ pokytis tarp pirmojo ir trečiojo testų.

** PAL_MTTs RS2-1 yra PAL testo rodiklio „Vidutinis bandymų skaičius iki visiškai teisingo visų figūrų vietos nurodymo“ pokytis tarp pirmojo ir antrojo testų.

*** PAL_MTTs RS1 yra PAL testo rodiklio „Vidutinis bandymų skaičius iki visiškai teisingo visų figūrų vietos nurodymo“ pirmojo testo, t. y. pradinis, įvertis.

9 pav. PAL testo MTTs rodiklio bendrojo tiesinės regresijos modelio rezultatai: (A) vidurkiai ± standartinės paklaidos tiriamųjų grupėse trijuose nuoseklyuose testuose; (B) regresijos koeficientų Pareto grafikas; (C) regresijos lygtis

A**B****C****Regresijos lygtis**

$$\text{PAL_SC RS3-1} = 1,96 - 0,283 \times \text{PAL_SC RS1} + 0,262 \times \text{PAL_SC RS2-1} + 0,285 \times \text{Lytis} * \text{ tiriamųjų grupė} - 0,359 \times \text{ tiriamųjų grupė}$$

* Priklausomas kintamasis PAL_SC RS3-1 yra PAL testo rodiklio „Sėkmingai įvykdytų stadijų skaičius“ pokytis tarp pirmojo ir trečiojo testų.

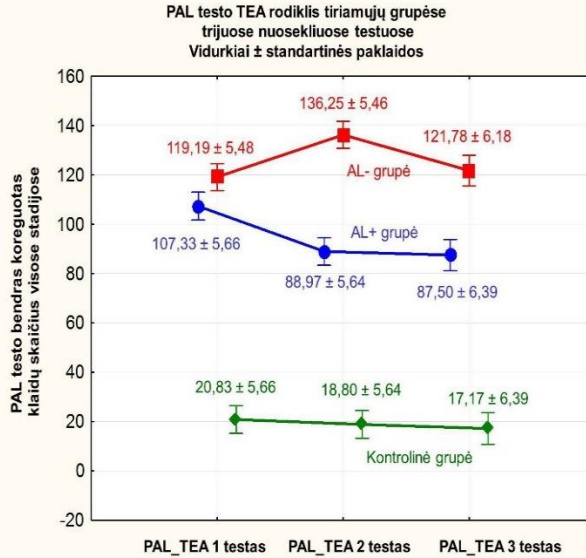
** PAL_SC RS1 yra PAL testo rodiklio „Sėkmingai įvykdytų stadijų skaičius“ pirmojo testo, t. y. pradinis, įvertis.

*** PAL_SC RS2-1 yra PAL testo rodiklio „Sėkmingai įvykdytų stadijų skaičius“ pokytis tarp pirmojo ir antrojo testų.

**** Lytis * Tiriamųjų grupė yra sąveika tarp lyties ir tiriamųjų grupės.

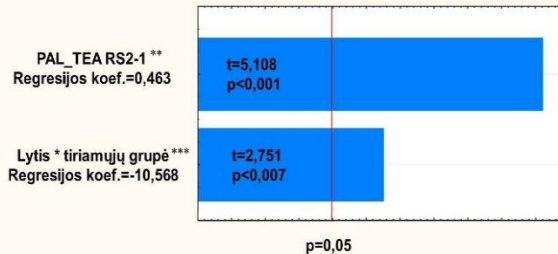
10 pav. PAL testo SC rodiklio bendrojo tiesinės regresijos modelio rezultatai: (A) vidurkiai ± standartinės paklaidos tiriamųjų grupėse trijuose nuosekliuose testuose; (B) regresijos koeficientų Pareto grafikas; (C) regresijos lygtis

A



B

Priklausomas kintamasis PAL_TEA RS3-1*
 Regresijos koeficientų t-įverčių Pareto grafikas
 Viso modelio R²=0,26; F(2, 89)=10,45; p<0,001



C

Regresijos lygtis

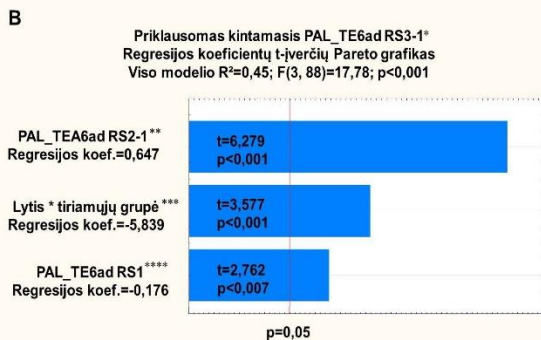
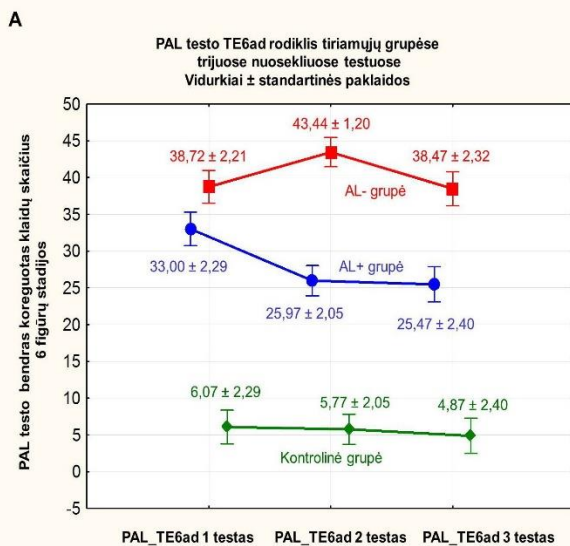
$$\text{PAL_TEA RS3-1} = -6,566 + 0,463 \times \text{PAL_TEA RS2-1} - 10,568 \times \text{Lytis * tiriamųjų grupė}$$

* Priklausomas kintamasis PAL_TEA RS3-1 yra PAL testo rodiklio „Bendras koreguotas klaidų skaičius visose stadijose“ pokytis tarp pirmojo ir trečiojo testų.

** PAL_TEA RS2-1 yra PAL testo rodiklio „Bendras koreguotas klaidų skaičius visose stadijose“ pokytis tarp pirmojo ir antrojo testų.

*** Lytis * Tiriamųjų grupė yra sąveika tarp lyties ir tiriamųjų grupės.

11 pav. PAL testo TEA rodiklio bendrojo tiesinės regresijos modelio rezultatai: (A) vidurkiai ± standartinės paklaidos tiriamųjų grupėse trijuose nuosekliuose testuose; (B) regresijos koeficientų Pareto grafikas; (C) regresijos lygtis



C Regresijos lygtis

$$\text{PAL_TE6ad RS3-1} = 2,087 + 0,647 \times \text{PAL_TE6ad RS2-1} - 5,839 \times \text{Lytis} \times \text{tiriamųjų grupė} - 0,176 \times \text{PAL_TE6ad RS1}$$

* Priklausomas kintamasis PAL_TE6ad RS3-1 yra PAL testo rodiklio „Bendras koreguotas klaidų skaičius 6 figūrų stadijos“ pokytis tarp pirmojo ir trečiojo testų.

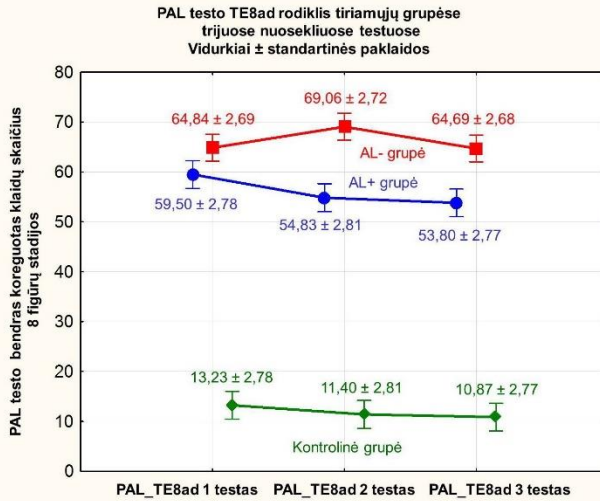
** PAL_TE6ad RS2-1 yra PAL testo rodiklio „Bendras koreguotas klaidų skaičius 6 figūrų stadijos“ pokytis tarp pirmojo ir antrojo testų.

*** Lytis * Tiriamųjų grupė yra sąveika tarp lyties ir tiriamųjų grupės.

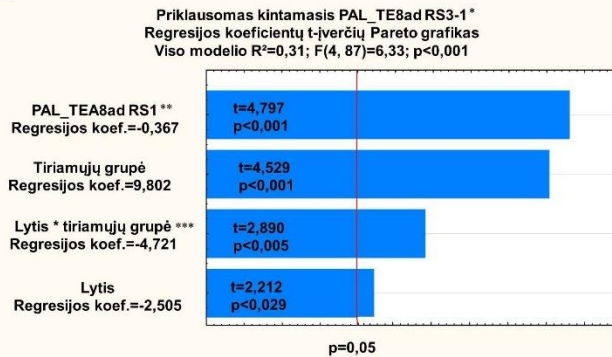
**** PAL_TE6ad RS1 yra PAL testo rodiklio „Bendras koreguotas klaidų skaičius 6 figūrų stadijos“ pirmojo testo, t. y. pradinis, įvertis.

12 pav. PAL testo TE6ad rodiklio bendrojo tiesinės regresijos modelio rezultatai: (A) vidurkiai ± standartinės paklaidos tiriamųjų grupėse trijuose nuosekliuose testuose; (B) regresijos koeficientų Pareto grafikas; (C) regresijos lygtis

A



B



C

Regresijos lygtis

$$\text{PAL_TE8ad RS3-1} = 13,80 - 0,367 \times \text{PAL_TE8ad RS1} + 9,802 \times \text{Tiriamųjų grupė} - 4,721 \times \text{Lytis} * \text{tiriamųjų grupė} - 2,505 \times \text{lytis}$$

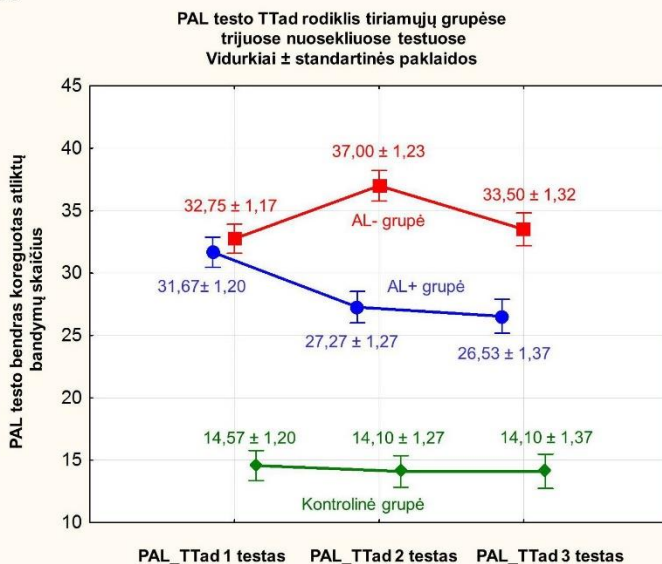
* Priklausomas kintamasis PAL_TE8ad RS3-1 yra PAL testo rodiklio „Bendras koreguotas klaidų skaičius 8 figūrų stadijos“ pokytis tarp pirmojo ir trečiojo testų.

** PAL_TE8ad RS1 yra PAL testo rodiklio „Bendras koreguotas klaidų skaičius 8 figūrų stadijos“ pirmojo testo, t. y. pradinis, įvertis.

*** Lytis * Tiriamųjų grupė yra sąveika tarp lyties ir tiriamųjų grupės.

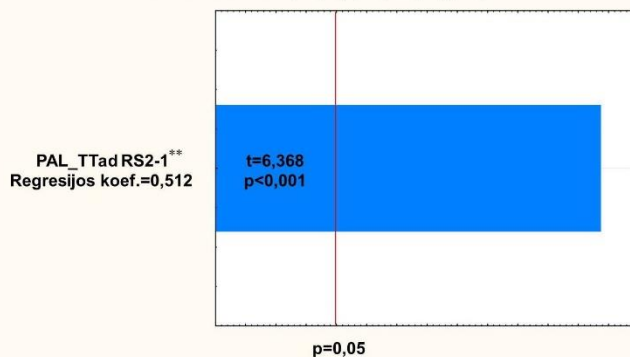
13 pav. PAL testo TE8ad rodiklio bendrojo tiesinės regresijos modelio rezultatai: (A) vidurkiai ± standartinės paklaidos tiriamųjų grupėse trijuose nuoseklyuose testuose; (B) regresijos koeficientų Pareto grafikas; (C) regresijos lygtis

A



B

Priklausomas kintamasis PAL_TTad RS3-1*
Regresijos koeficientų t-įverčių Pareto grafikas
Viso modelio R²=0,31; F(1, 90)=40,55; p<0,001



C

Regresijos lygtis

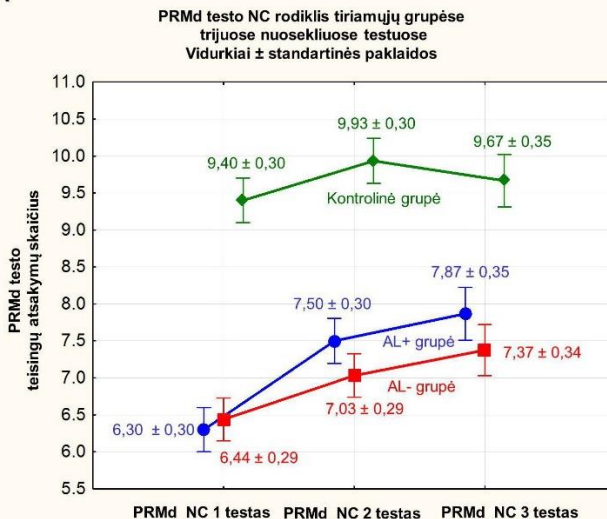
$$\text{PAL_TTad RS3-1} = -1,509 + 0,512 \times \text{PAL_TTad RS2-1}$$

* Priklausomas kintamasis PAL_TTad RS3-1 yra PAL testo rodiklio „Bendras koreguotas atliktų bandymų skaičius“ pokytis tarp pirmojo ir trečiojo testų.

** PAL_TTad RS2-1 yra PAL testo rodiklio „Bendras koreguotas atliktų bandymų skaičius“ pokytis tarp pirmojo ir antrojo testų.

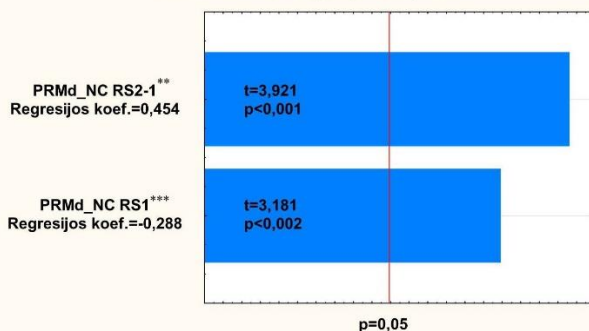
14 pav. PAL testo TTad rodiklio bendrojo tiesinės regresijos modelio rezultatai: (A) vidurkiai ± standartinės paklaidos tiriamųjų grupėse trijuose nuosekliuose testuose; (B) regresijos koeficientų Pareto grafikas; (C) regresijos lygtis

A



B

Priklausomas kintamasis PRMd_NC RS3-1*
Regresijos koeficientų t-iverčių Pareto grafikas
Viso modelio R²=0,34; F(2, 89)=22,59; p<0,001



C

Regresijos lygtis

$$\text{PRMd_NC RS3-1} = 2,691 + 0,454 \times \text{PRMd_NC RS2-1} - 0,288 \times \text{PRMd_NC RS1}$$

* Priklausomas kintamasis PRMd_NC RS3-1 yra PRMd testo rodiklio „Teisingų atsakymų skaičius“ pokytis tarp pirmojo ir trečiojo testų.

** PRMd_NC RS2-1 yra PRMd testo rodiklio „Teisingų atsakymų skaičius“ pokytis tarp pirmojo ir antrojo testų.

*** PRMd_NC RS1 yra PRMd testo rodiklio „Teisingų atsakymų skaičius“ pirmojo testo, t. y. pradinis, įvertis.

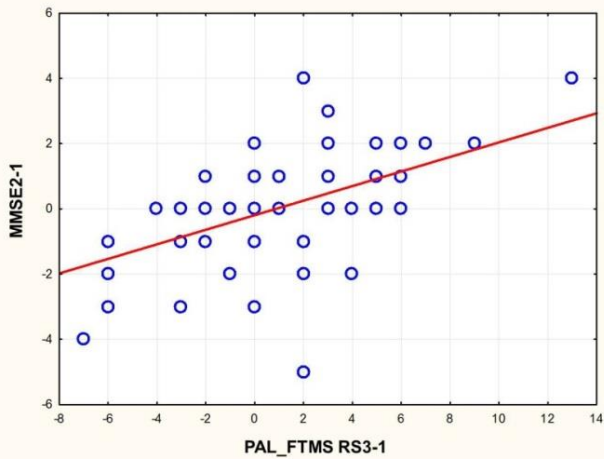
15 pav. PRMd testo NC rodiklio bendrojo tiesinės regresijos modelio rezultatai: (A) vidurkiai ± standartinės paklaidos tiriamųjų grupėse trijuose nuosekliuose testuose; (B) regresijos koeficientų Pareto grafikas; (C) regresijos lygtis

5.8. CANTAB testų rodiklių rezultatų pokyčio tarp 1-o ir 3-io testavimų koreliacija su MMSE pokyčiu tarp 1-o ir 2-o testavimų: 4 mėnesių trukmės gydymo donepeziliu efektyvumo palyginimas vertinant CANTAB ir MMSE

Kognityvinių funkcijų pokytis per 4 mėnesių laikotarpį, t. y. tarp 1-o ir 3-io CANTAB testavimo, atspindi dinamiką viename kognityviniame domene. Norėdami įvertinti atskirų kognityvinių funkcijų ir bendro demencijos sunkumo dinamikos ryšį, įvertinome koreliaciją tarp CANTAB testų rodiklių pokyčio ir MMSE pokyčio.

Nustatyta statistiškai patikima ($p < 0,05$) koreliacija, kurios Pirsono koreliacijos koeficientas $r > 0,5$ tarp PAL_FTMS, PAL_MTTs, PAL_SC, PAL_TEA, PAL_TE6ad, PALTE8ad, PAL_TTad rodiklių pokyčio tarp 1-o ir 3-io testavimų ir MMSE pokyčio tarp 1-o ir 2-o testavimų. Nustatyta statistiškai patikima ($p < 0,05$) koreliacija, kurios Pirsono koreliacijos koeficientas $r > 0,3$ tarp PRMd_NC rodiklio pokyčio tarp 1-o ir 3-io testavimų ir MMSE pokyčio tarp 1-o ir 2-o testavimų. CANTAB testų rodiklių ir MMSE testo rezultatų pokyčių per 4 mėnesių laikotarpį koreliacija pavaizduota 16–23 pav.

PAL_FTMS pokyčio tarp I ir III testų koreliacija su MMSE pokyčiu tarp I ir II testų
 $MMSE2-1^* = -0,1914 + 0,22322 \times PAL_FTMS\ RS3-1^{**}$
 $r = 0,52083; p < 0,05$

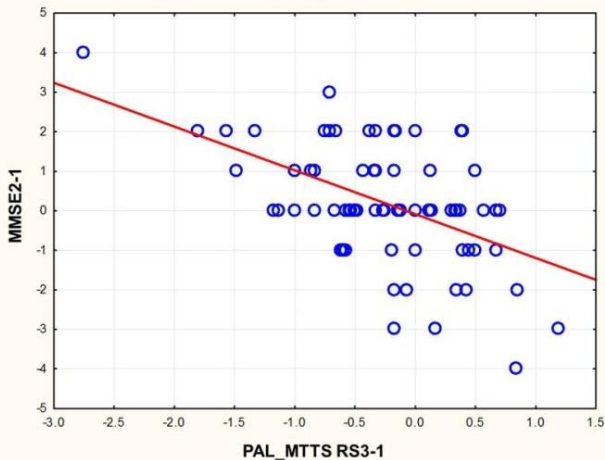


* MMSE testo pokytis tarp pirmojo ir antrojo testų.

** PAL testo rodiklio „Pirmu bandymu teisingoje vietoje nurodytų figūrų skaičius“ pokytis tarp pirmojo ir trečiojo testų.

16 pav. CANTAB PAL testo FTMS rodiklio ir MMSE testo pokyčių per 4 mėnesių laikotarpį koreliacija

PAL_MTTs pokyčio tarp I ir III testų koreliacija su MMSE pokyčiu tarp I ir II testų
 $MMSE2-1^* = -0,0842 - 1,108 \times PAL_MTTS\ RS3-1^{**}$
 $r = -0,5222; p < 0,05$

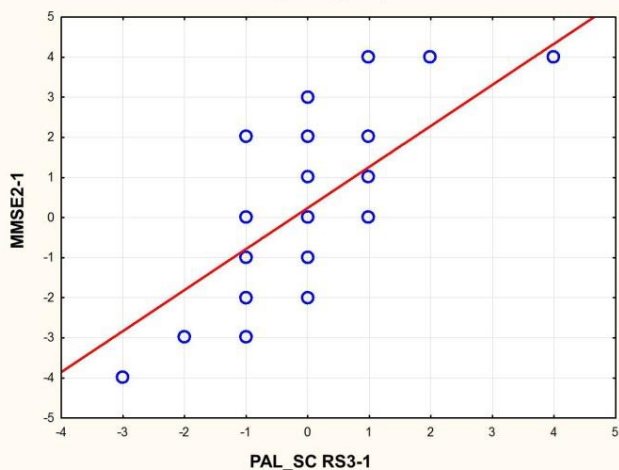


* MMSE testo pokytis tarp pirmojo ir antrojo testų.

**PAL testo rodiklio „Vidutinis bandymų skaičius iki visiškai teisingo visų figūrų vietos nurodymo“ pokytis tarp pirmojo ir trečiojo testų.

17 pav. CANTAB PAL testo MTTs rodiklio ir MMSE testo pokyčių per 4 mėnesių laikotarpį koreliacija

PAL_SC pokyčio tarp I ir III testų koreliacija su MMSE pokyčiais tarp I ir II testų
 $MMSE2-1^* = 0,24104 + 1,0233 \times PAL_SC\ RS3-1^{**}$
 $r = 0,57677; p < 0,05$

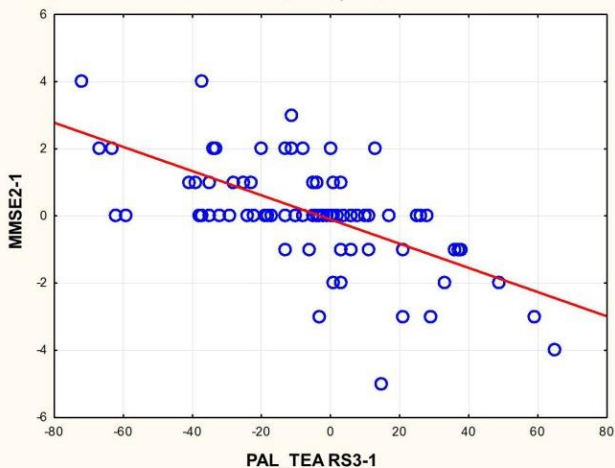


* MMSE testo pokytis tarp pirmojo ir antrojo testų.

** PAL testo rodiklio „Sėkmingai įvykdytų stadijų skaičius“ pokytis tarp pirmojo ir trečiojo testų.

18 pav. CANTAB PAL testo SC rodiklio ir MMSE testo pokyčių per 4 mėnesių laikotarpį koreliacija

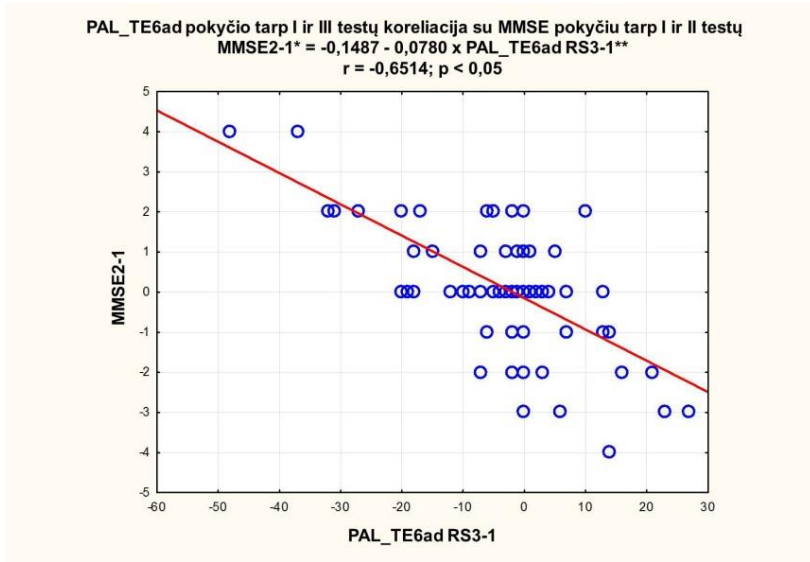
PAL_TEA pokyčio tarp I ir III testų koreliacija su MMSE pokyčiais tarp I ir II testų
 $MMSE2-1^* = -0,1047 - 0,0360 \times PAL_TEA\ RS3-1^{**}$
 $r = -0,6198; p < 0,05$



* MMSE testo pokytis tarp pirmojo ir antrojo testų.

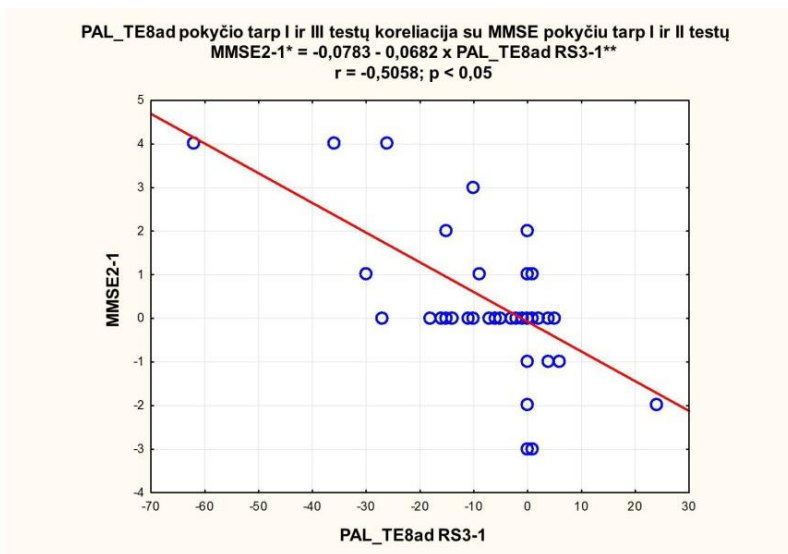
** PAL testo rodiklio „Bendras koreguotas klaidų skaičius visose stadijose“ pokytis tarp pirmojo ir trečiojo testų.

19 pav. CANTAB PAL testo TEA rodiklio ir MMSE testo pokyčių per 4 mėnesių laikotarpį koreliacija



* MMSE testo pokytis tarp pirmojo ir antrojo testų.
 ** PAL testo rodiklio „Bendras koreguotas klaidų skaičius 6 figūrų stadijos“ pokytis tarp pirmojo ir trečiojo testų.

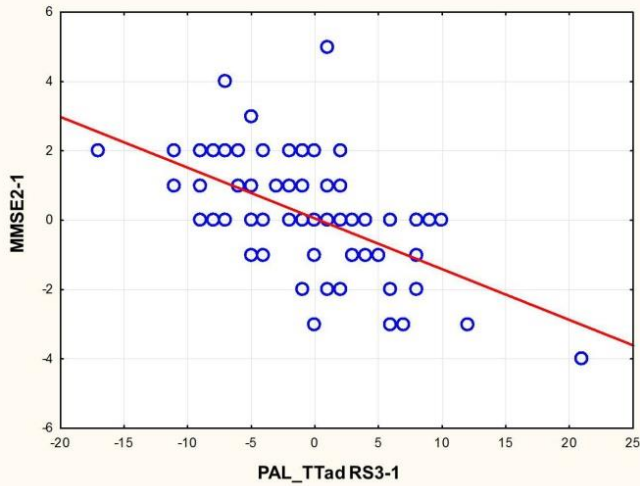
20 pav. CANTAB PAL testo TE6ad rodiklio ir MMSE testo pokyčių per 4 mėnesių laikotarpį koreliacija



* MMSE testo pokytis tarp pirmojo ir antrojo testų.
 ** PAL testo rodiklio „Bendras koreguotas klaidų skaičius 8 figūrų stadijos“ pokytis tarp pirmojo ir trečiojo testų.

21 pav. CANTAB PAL testo TE8ad rodiklio ir MMSE testo pokyčių per 4 mėnesių laikotarpį koreliacija

PAL_TTad pokyčio tarp I ir III testų koreliacija su MMSE pokyčiais tarp I ir II testų
 $MMSE2-1^* = 0,05294 - 0,1464 \times PAL_TTad\ RS3-1^{**}$
 $r = -0,5606; p < 0,05$

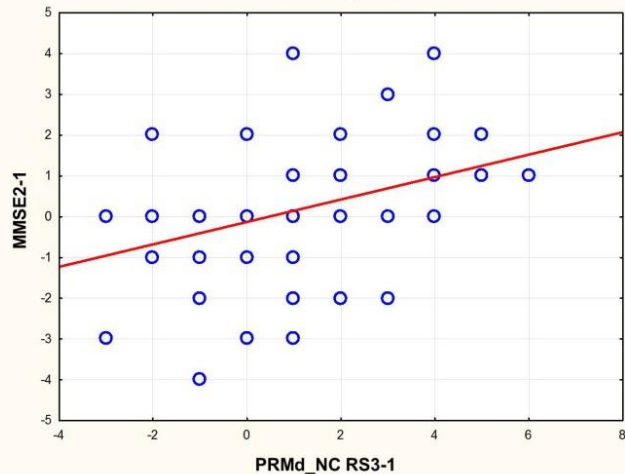


* MMSE testo pokytis tarp pirmojo ir antrojo testų.

** PAL testo rodiklio „Bendras koreguotas atliktų bandymų skaičius“ pokytis tarp pirmojo ir trečiojo testų.

22 pav. CANTAB PAL testo TTad rodiklio ir MMSE testo pokyčių per 4 mėnesių laikotarpį koreliacija

PRMd_NC pokyčio tarp I ir III testų koreliacija su MMSE pokyčiais tarp I ir II testų
 $MMSE2-1^* = -0,1274 + 0,27523 \times PRMd_NC\ RS3-1^{**}$
 $r = 0,38667; p < 0,05$



* MMSE testo pokytis tarp pirmojo ir antrojo testų.

** PRMd testo rodiklio „Teisingų atsakymų skaičius“ pokytis tarp pirmojo ir trečiojo testų.

23 pav. CANTAB PRMd testo NC rodiklio ir MMSE testo pokyčių per 4 mėnesių laikotarpį koreliacija

6. REZULTATŲ APTARIMAS

CANTAB kompiuterizuota kognityvinių testų baterija ištyrė VUL Santaros klinikų Neurologijos centro 72 asmenų, sergančių lengvo ir lengvo-vidutinio sunkumo Alzheimerio liga, ir 30 sveikų asmenų, sudariusių kontrolinę grupę, pažintines funkcijas. Į tyrimą buvo įtraukti tik tie AL sergantys pacientai, kurių pažintinių funkcijų įvertinimas pagal MMSE testą buvo 18–23 balai. Remiantis LR sveikatos apsaugos ministro 2000 m. liepos 4 d. įsakymu Nr. 382 „Dėl Alzheimerio ligos diagnozavimo ir gydymo metodų bei Alzheimerio ligos diagnostinių kriterijų patvirtinimo“, AL galima diagnozuoti, kai paciento MMSE testo rezultatas yra ≤ 23 balai, todėl įtraukiant pacientus buvo pasirinkta tokia viršutinė šio testo įvertinimo reikšmė. Pacientai, kuriems buvo vidutinio sunkumo demencija ir MMSE < 18 balų, į tyrimą nebuvo įtraukiami, nes, esant tokiam pažintinių funkcijų sutrikimui, tiriamiesiems kiltų sunkumų suprasti testų instrukcijas ir išlaikyti jas atmintyje atliekant vieną ir tą patį testą.

Remiantis literatūros duomenimis, yra žinomi kompiuterizuotų kognityvinių testų privalumai: geba užfiksuoti labai ankstyvą pablogėjimą sergant AL, galimybė tiksliai ir stabiliai nustatyti labai nedidelius kognityvinių funkcijų pasikeitimus bei detalai ir diferencijuotai įvertinti skirtingas pažinimo funkcijas vienu metu. Naudojant CANTAB kompiuterizuotų kognityvinių testų bateriją, išvengiama išmokimo efekto naudojant paralelines testų versijas visiems kartotiniams vertinimams tuo pačiu testu, nors paralelinės testų versijos nesuteikia galimybės pilnai išvengti praktikos efekto [172, 173, 195–197]. Jei tyrimas yra longitudinalinis, kaip mūsų atveju, tyrimo metu atliekami kartotiniai vertinimai, tai kontrolinė grupė yra būtina ir tam, kad būtų pagrindas įvertinti praktikos efektą atliekant kartotinius testavimus. Tačiau išsamių tyrimų, naudojančių CANTAB baterijos testus ar atskirus jų rodiklius, sergant lengvo ir lengvo-vidutinio sunkumo AL, yra atlikta ir publikuota mažai. Mokslinių tyrimų, analizuojančių CANTAB testų pokytį po pirmos vienkartinės vaisto dozės ir šio pokyčio galimą prognostinę vertę, skiriant ilgalaikį simptominių gydymą iki maksimalaus efekto, mūsų žiniomis, atlikta nėra.

Mūsų tyrime buvo vertinami CANTAB testų rodikliai sergant AL, tiriamas naudotų testų rodiklių pokytis po pirmosios donepezilio dozės, ryšys tarp atsako į pirmą dozę ir maksimalaus atsako į simptominių gydymą po keturių mėnesių.

Dauguma autorių savo tyrimuose derina ir kompiuterizuotus, ir įprastinius nekompiuterizuotus kognityvinius testus. Paskelbtuose darbuose dažniau yra tiriama siaura specifinė problema, pagal kurią pasirenkami kompiuterizuoti

kognityviniai testai ir atitinkamai vienas arba keli „popieriaus – pieštuko“ testai. Pavyzdžiui, siekiant įvertinti, kaip keičiasi dėmesys ir reakcijos laikas, esant sveikam senėjimui ar sergant LKS, iš KKT pasirenkamas Paprasto reakcijos laiko, SRT testas (angl. *Simple Reaction Time*) ir Reakcijos laiko į flanguose (šonuose) esančius stimulus, FRT testas (angl. *Flanker Reaction Time*) [198], tiriant šį kognityvinį domeną sergant AL ar LKS derinama CRT (angl. *Choice Reaction Time*) ir jau minėtas SRT [199]. Kadangi, sergant AL, epizodinės atminties sutrikimas atsiranda anksčiausiai ir yra ryškiausias, daugumos autorių pasirenkamas kompiuterizuotas testas yra PAL (angl. *Paired Associates Learning*) [200–202]. PAL testas yra tiksliausias ir jautriausias epizodinės prisiminimo atminties sutrikimams ir neretai derinamas su testais, atspindinčiais atpažinimo atmintį: PRM (angl. *Pattern recognition memory*) ir Erdvinės atpažinimo atminties testas, SRM (angl. *Spatial Recognition Memory*) [200, 191].

Siekdami įvairiapusiškai iširti sergančiųjų AL kognityvines funkcijas, bateriją sudarėme taip, kad būtų galima įvertinti pagrindinius kognityvinius domenus: dėmesį ir reakcijos greitį – CRT, vykdomąsias (angl. *executive*) funkcijas – SOC, epizodinę regimąją prisiminimo atmintį ir išmokimą – PAL, epizodinę atpažinimo atmintį – PRMi ir PRMd, darbinę atmintį – SWM. Kompiuterizuotų tyrimų bateriją pirmojo ir trečiojo testavimų metu atlikome kartu su visuminį demencijos sunkumą atspindinčiu MMSE testu.

Tyrimė dalyvavę asmenys CANTAB baterija buvo iširti tris kartus. Pirmojo vizito metu tiriamieji testuoti du kartus. AL+ tiriamųjų grupė po pirmojo testavimo išgėrė pirmąją gydančio gydytojo paskirto vaisto (donepezilio) dozę, AL– grupė ir jau ilgiau kaip tris mėnesius stabilia doze gydomų DZP pacientų grupė vaisto tarp pirmojo ir antrojo testavimų negėrė. Antrą kartą visi tiriamieji buvo tirti po 4 valandų pertraukos, siekiant nustatyti potencialų kognityvinių funkcijų pokytį jau po pirmosios donepezilio dozės sergantiems AL. Tarp testavimų daryta keturių valandų pertrauka, nes iš farmakokinetikos tyrimų žinoma, kad maksimali vaisto koncentracija kraujo plazmoje, sunaudojus vieną dozę, susidaro po $4 \pm 1,5$ val. [204]. AL– grupės tiriamieji ir seniai besigydančiųjų donepeziliu grupės tiriamieji vaistą išgėrė po antrojo testavimo. Abiejų AL+ ir AL– grupių tiriamiesiems buvo skiriamas įprastas klinikinėje praktikoje ir vienodas gydymas donepeziliu visą stebėjimo laikotarpį, t. y. pirmas 28 dienas 5 mg parai per vieną kartą, toliau skiriant 10 mg parai suvartojant per vieną kartą. Trečioji AL grupė visą tyrimo laikotarpį vartojo vaistą 10 mg per parą. Trečiojo ištyrimo CANTAB baterija metu, t. y. po 4 mėnesių gydymo, visos tiriamųjų grupės iširtos pagal tą patį protokolą kaip ir pirmo bei antro CANTAB testavimo metu, siekiant įvertinti tyrimė taikytos CANTAB testų baterijos prognostinę vertę bei nustatyti

klinikinius ir demografinius veiksnius, kurie daro įtaką CANTAB testų prognostiniams ypatumams. Buvo pasirinktas 4 mėnesių trukmės periodas, nes, didelių studijų duomenimis, vidutiniškai po 3 mėnesių gydymo stabilia donepezilio doze gaunamas maksimalus įmanomas pagerėjimas, lydimas 4–6 mėnesių plato fazės, o toliau kognityvinės funkcijos blogėja lygiagrečiai natūraliai ligos eigai, bet MMSE išliekant 2–3 balais aukščiau nei placebo grupėje [109, 205].

AL ligonių ir kontrolinė grupės nesiskyrė pagal lytį, amžių, depresiskumą ir išsilavinimą. MMSE nesiskyrė AL+, AL– ir gydomos DZP AL ligonių grupėse, tačiau statistiškai reikšmingai buvo didesnis KG. Gydomų DZP AL tiriamųjų grupė vaisto tarp pirmojo ir antrojo testavimų negėrė, bet suvartojo jį po antrojo testavimo. Šiuo požiūriu gydomos DZP AL grupės tiriamieji buvo panašūs į AL– grupės tiriamuosius. Tačiau AL– grupės tiriamieji buvo naujai diagnozuoti (*de novo*) AL pacientai, niekada nevartoję donepezilio, o gydomos DZP AL grupės tiriamieji donepezilį stabilia 10 mg doze per parą jau vartojo daugiau nei 3 mėnesius. Kadangi gydomos DZP AL grupės pacientų smegenų cholinerginė stimuliacija vaistais jau buvo pasiekusi stabilų ir maksimalų lygį, ši grupė tyrime nebuvo planuota naudoti vienos vaisto dozės poveikiui įvertinti. Gydomos DZP AL grupė buvo planuojama kaip antra kontrolinė grupė, skirta papildomam praktikos efektui įvertinti. Kadangi pakartotinių testavimų metu pasireiškiantis praktikos efektas gali būti skirtingas sveikų asmenų grupėje ir AL ligonių grupėje, remiantis minėta prielaida ir buvo numatytas „dvigubos kontrolės“ tyrimo dizainas. Ideali AL ligonių grupė, pagal kurios rezultatus būtų galima atsižvelgti į praktikos efektą atliekant statistinius skaičiavimus ir palyginimus, teoriškai būtų *de novo* AL pacientų grupė, kuri viso tyrimo metu (4 mėn. laikotarpiu) negautų gydymo donepeziliu ar gautų placebo. Tačiau tokios grupės sudarymas būtų nepriimtinas etikos ir deontologijos prasme. Dėl šios priežasties buvo nutarta pakeisti negydomų AL pacientų grupę stabilų gydymo efektą pasiekusių AL tiriamųjų grupe. Atliekant pakartotinius testavimus buvo nustatytas kognityvinių testų rezultatų gerėjimas sveikų asmenų kontrolinėje grupėje absoliučiaisiais įverčiais, tačiau šis gerėjimas nebuvo statistiškai patikimas. Nesant patikimo praktikos efekto net ir sveikų kontrolinių tiriamųjų grupėje, praktikos efektas AL sergančiųjų ir gydomų tiriamųjų grupėje yra menkai tikėtinas, atsižvelgiant į sergančiųjų AL pablogėjusį išmokimą ir naujų įgūdžių įgijimą. Be to, buvo nustatyta, kad ilgalaikis gydymas cholinerginę neurotransmisiją stimuliuojančiais vaistais ryškiai pakeitė gydomos DZP AL grupės kognityvinių sutrikimų profilį lyginant su abiem *de novo* grupėmis (AL+ ir AL–) (6 paveikslėlis, 7 lentelė). Kai kurie gydomos DZP AL grupės tiriamųjų kognityviniai gebėjimai priartėjo prie sveikų asmenų kontrolinės

grupės, kiti buvo blogesni nei abiejose *de novo* grupėse (galimai dėl kiek ilgesnės AL neurobiologinės trukmės, kurią funkcinio požiūriu kompensavo ilgalaikis cholinerginis gydymas minėtoje grupėje). Dar daugiau, pagal kognityvinių sutrikimų profilį gydymas AChE inhibitoriais nepadarė trečiosios grupės tarpine tarp sveikų kontrolinių tiriamųjų ir *de novo* AL pacientų grupių (AL+ ir AL-). 7 lentelėje pateikti euklidiniai atstumai tarp grupių rodo, kad keturios tiriamųjų grupės ne tik kad negali būti išdėstytos tiesiniame kontinuume, bet keturių grupių sudaryto keturkampio neįmanoma išdėstyti netgi dvimatėje plokštumoje, tam būtina trimatė erdvė. Galima daryti išvadą, kad gydomos DZP AL grupės kognityvinis profilis yra kokybiškai kitoks nei AL+, AL- ir kognityviškai sveikų tiriamųjų grupės, todėl šių gydomų DZP AL tiriamųjų vienos donepezilio dozės poveikiui įvertinti iš principo neįmanoma panaudoti net ir kaip antros kontrolinės grupės.

Analizuodami rezultatus, pasirinkimo reakcijos laiko, CRT, testu vertinome tiriamųjų dėmesį ir psichomotorinių reakcijų greitį pagal paprastą dviejų pasirinkimų paradigimą naudodami pultelį su dviem mygtukais [206]. CRT gali būti informatyvus sergantiems lengvo ir vidutinio sunkumo Alzheimerio liga [172, 199, 207], kai kurių tyrimų duomenimis, ir esant lengvam kognityviniam sutrikimui [198], tačiau mūsų tyrime CRT negalėjo atskirti AL sergančių pacientų nuo kontrolinių asmenų. Visi CRT testo rodikliai statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp sergančių lengvo ir lengvo-vidutinio sunkumo AL bei kontrolinės grupės tiriamųjų (8 lentelė). Gali būti, kad testas per daug paprastas ir lengvas visoms dalyvių grupėms. Iš šio testo rezultatų matomas aiškus „lubų“ efektas. Tačiau tai nebūtinai reiškia, kad AL sergantiems pacientams nekinta psichomotorinių reakcijų greitis. CRT testo rezultatai gali būti visiškai kitokie sergant kitų ligų sukeltomis lengvomis demencijomis, ypač demencijomis, susijusiomis su parkinsonizmo sindromu, tokiomis kaip demencija sergant difuzine Lewy kūnelių liga, Parkinsono ligos demencija (PLD), ar sergant frontotemporaline demencija (FTD) [208]. Žinoma, kad dėmesio ar psichomotorinių reakcijų greičio sutrikimai gali rimtai iškraipyti kitų testų, vertinančių pažinimo funkcijas, rezultatus. Kadangi mūsų tiriamiesiems nenustatėme aiškaus dėmesio sutrikimo, CRT testo rezultatai patikimai nesiskyrė tarp AL ir KG asmenų, todėl galime teigti, kad kitų kognityvinių funkcijų pablogėjimas, aptiktas CANTAB testų, negali būti susijęs su dėmesio ar psichomotorinių reakcijų greičio sutrikimais. Toliau analizuojant SOC, SWM, PRM ir PAL testų rodiklių rezultatus, galima teigti, kad nustatyti regimosios epizodinės atminties ir išmokimo, epizodinės atpažinimo atminties, dabinės atminties ir vykdomųjų funkcijų sutrikimai patikimai atspindi būtent atitinkamų pažinimo sistemų pažeidimą.

Kembridžo kojinių (SOC) testu vertinome tiriamojo planavimo funkciją ir sugebėjimą spręsti problemas [206]. SOC testas yra informatyvus vertinant sudėtingas vykdomąsias funkcijas, darbinę atmintį ir planavimą, kurios priskiriamos frontalinei skilčiai. Yra atliktas didelis tyrimas su CANTAB baterija, kuriame tyrėjai analizavo, kaip vystosi ir keičiasi vykdomosios funkcijos gyvenimo eigoje [209]. Tyrimo metu buvo nustatyta, kad jau 50–64 metų amžiaus grupėje blogėja visų vertintų užduočių atlikimas, autoriai daro išvadą, kad tai patvirtina vykdomųjų funkcijų pažeidžiamumą net esant ir normaliam senėjimui [209]. Yra žinoma, kad vykdomųjų funkcijų sutrikimas atsiranda anksčiau ir yra labiau būdingas sergant ankstyvos pradžios AL, kuri dažnai yra šeiminė ir gali būti priskiriama atipinei AL [101], tačiau ankstyvos pradžios AL sudaro tik 4–5 % visų AL atvejų [210]. Taip pat žinoma, kad sergant sporadine vėlyvos pradžios lengva AL, vykdomosios funkcijos yra santykinai nepažeistos, lyginant su to paties amžiaus kontroliniais tiriamaisiais [211]. Yra tyrimų, rodančių, kad vykdomųjų funkcijų sutrikimas gali turėti gerokai didesnę neigiamą poveikį kasdienio gyvenimo veiklai ir gyvenimo kokybei nei trumpalaikės atminties sutrikimai sergant AL [212–214]. Duomenys apie vykdomųjų funkcijų sutrikimus, jų pobūdį ir specifinius požymius, sergant lengva AL, yra nevienareikšmiai ir prieštaringi. Kai kurie autoriai nurodo jau gana anksti atsirandančius vykdomųjų funkcijų sutrikimus sergant AL [207, 215–219], o kitų tyrimų rezultatai rodo, kad vykdomųjų funkcijų sutrikimas nebūdingas esant lengvo laipsnio AL demencijai [220, 221]. Prieštaringi skirtingų tyrimų rezultatai gali būti susiję su keliomis priežastimis: vykdomosioms funkcijoms įvertinti buvo naudojami skirtingi testai, buvo nevienodas tiriamųjų demencijos sunkumas, tyrėjai skirtingai vertino atminties sutrikimų įtaką frontalinei disfunkcijai [203].

Mūsų tyrime vertindami SOC testo rezultatų skirtumus tarp tiriamųjų grupių, nustatėme, kad nedideli, bet reikšmingi frontaliųjų funkcijų sutrikimai yra būdingi sergant AL. SOC testui būdingas labai siauras užduočių sudėtingumo intervalas, kuriame SOC testas diferencijuoja AL tiriamuosius nuo kontrolinių asmenų. Užduotys, kurias galima išspręsti mažiausiai dviem ėjimais, yra lengvos tiek AL sergantiems pacientams, tiek kontrolinės grupės asmenims. Užduotys, kurias galima išspręsti atliekant mažiausiai 4 ar 5 ėjimus, yra sudėtingos visoms tiriamųjų grupėms. Tik užduotys, kurias buvo galima išspręsti mažiausiai trimis ėjimais, aiškiai skyrė AL pacientus nuo KG. Diferenciniu požiūriu informatyvūs buvo du „3 ėjimų užduočių“ rodikliai: SOC_MM3 ir SOC_PSMM3. Be to, gauta statistiškai patikima „3 ėjimų užduočių“ rezultatų koreliacija (SOC_MM3 $r = -0,411$, $p < 0,001$, SOC_PSMM3 $r = 0,433$, $p < 0,001$) su visuminį demencijos sunkumą atspindinčiu MMSE. Užduotis, kurių sprendimas yra palyginti nesudėtingas,

sergantys AL atlieka taip pat gerai kaip KG tiriamieji. Ši rezultatą galima paaiškinti tuo, kad sergant lengva ar lengva-vidutine AL, dėl turimo kognityvinio rezervo gauta informacija yra apdorojama, sėkmingai atliekant lengvas užduotis. Sudėtingesnės užduotys, kurių teisingam atlikimui reikia didesnių smegenų informacijos apdorojimo resursų, jei neatsižvelgiama į konkrečios užduoties atlikimo laiką, tiek AL, tiek KG tiriamieji atlieka taip pat panašiai, reikšmingo skirtumo tarp tiriamųjų grupių negavome (8 lentelė). Tačiau atliekant tokio pačio sudėtingumo SOC testo užduotis, sergantiems lengva AL reikia kur kas daugiau laiko nei sveikiems kontroliniams asmenims [222]. Šis reiškinys vadinamas kognityviniu sulėtėjimu (angl. *cognitive slowing*) [223–227]. Sergant neurodegeneracinėmis ligomis „sulėtėjimą“ sudaro du komponentai: motorinis sulėtėjimas ir kognityvinis sulėtėjimas. Sergant AL motorinis sulėtėjimas yra nežymus arba jo nenustatoma, ką ir rodo mūsų CRT testo rezultatai, tačiau jis gali išryškėti ligai progresuojant [223, 228]. Kognityvinis sulėtėjimas jau stebimas ir esant amnestiniam LKS (prodrominei AL) [223, 227, 228]. Dėl kognityvinio sulėtėjimo teisingam užduoties atlikimui reikia žymiai daugiau laiko. Ligai progresuojant kognityvinis sutrikimas didėja, kol tiriamasis iš viso nesugeba atlikti užduoties.

Mūsų tyrimo rezultatai sutampa su kitų tyrimų duomenimis, patvirtinančiais ankstyvą frontalinę ir vykdomąją disfunkciją Alzheimerio liga sergantiems pacientams [207, 215]. Remdamiesi gautais rezultatais galime teigti, kad vykdomosios funkcijos sutrinka sergant AL, tačiau šio kognityvinio domeno ištyrimas yra sudėtingas, o gautų rezultatų interpretacija komplikuoja. Ar ankstyva šio domeno disfunkcija bus pastebėta testavimo metu, priklauso nuo pasirinktų testų pobūdžio ir pasirinktų vertinti testo rodiklių, nuo testo užduočių sudėtingumo ir testams skirto laiko. Todėl kognityvinių testų baterijos turėtų būti labai gerai suplanuotos ir kruopščiai atrinktos prieš pradėdant tyrimą. Svarbu ir tai, kad cholinerginio gydymo poveikis frontaliniai disfunkcijai yra daug mažesnis nei poveikis atminties.

Erdvinės darbinės atminties (SWM) testas informatyvus vertinant tiriamojo darbinę atmintį ir strategijos naudojimą. SWM taip pat jautrus frontalinės skilties ir vykdomųjų funkcijų sutrikimo vertinimo matas [206]. Erdvinės darbinės atminties testas matuoja tiriamojo erdvinės informacijos kiekį ir manipuliavimą ja einamuju momentu. Remiantis literatūros duomenimis, darbinės atminties blogėjimas gali būti nustatomas net ir sveikiems asmenims, didėjant jų amžiui [216, 230]. Mūsų tyrimo rezultatai taip pat parodė, kad nemaža dalis SWM testo rodiklių patikimai skyrė AL ir KG asmenis (11 lentelė), todėl galėtų būti naudojami ankstyvai AL diagnostikai. Net šeši šio testo rodikliai (SWM_TE, SWM_TE4, SWM_TE6,

SWM_TE8 SWM_BE6, SWM_BE8) statistiškai patikimai koreliuoja su MMSE, atspindinčiu bendrą demencijos sunkumą, tačiau gautos koreliacijos nebuvo stiprios (visiems SWM testo rodikliams Pirsono koreliacijos koeficientas su MMSE buvo $r < 0,6$) (12 lentelė). Jeigu jau pirmo testavimo metu kognityvinio testo, specializuoto tirti vieną ar dvi kognityvines funkcijas, koreliacija su bendru demencijos sunkumu nėra stipri, tai prielaida, kad šio testo rezultatų pokyčiai, atliekant kartotinius testavimus, gerai atspindės bendrą demencijos sunkumo dinamiką, yra abejotina. Todėl SWM testo rodiklių, nors jie patikimai skiria AL ir KG tiriamuosius, į tolimesnę analizę savo tyrime neįtraukėme. Tačiau nepaisant to, kad SWM nėra pakankamai informatyvus, kad būtų galima naudoti ilgalaikio gydymo atsakui prognozuoti iš vienos vaisto dozės dėl savo nepakankamos koreliacijos su MMSE, darbinės atminties įvertinimas, sergant AL, kaip ir reakcijos laiko įvertinimas CRT testu, yra būtinas kaip kompleksinio AL ištyrimo dalis. Jeigu yra ryškiai sutrikusi darbinė atmintis ir reakcijos laikas, tai šių dviejų kognityvinių procesų sutrikimas daro įtaką kitų pažintinių domėnų disfunkcijai. Apibendrinant galima teigti, kad SWM testas nėra ideali priemonė demencijos kognityvinės dinamikos prognozavimui, bet yra naudingas ir būtinas norint atmesti grubius darbinės atminties sutrikimus, būdingus įvairiems sąmonės sutrikimams, kurie gali likti nepastebėti klinikinės apžiūros metu, bet šiuos sutrikimus galima įtarti atliekant darbinės atminties kompiuterizuotus testus. Mūsų gauti rezultatai atitinka literatūros duomenis, kuriais nurodoma, kad, sergant AL, gana anksti atsiranda darbinės atminties sutrikimas, tačiau išsamių darbinės atminties tyrimų kompiuterizuotais kognityviniais testais, sergant AL, yra mažai [172, 208, 203].

Figūrų atpažinimo (PRM) testu vertinama regimoji atpažinimo atmintis. Šis testas jautrus esant medialinės temporalinės skilties pažeidimui. PRM yra atminties testas, tačiau atspindi epizodinę atpažinimo atmintį, kuri gana ilgai išlieka nepažeista sergant AL. Figūrų betarpiško (angl. *immediate*) ir uždelsto (angl. *delayed*) atpažinimo testas atspindi kitus atminties aspektus nei testai, vertinantys epizodinę atsiminimo (angl. *recall*) atmintį ir išmokimą. Mūsų rezultatai parodė, kad PRMi ir PRMd testą statistiškai patikimai blogiau atliko abi AL grupės nei KG (9 lentelė) bei gauta stipri ir statistiškai reikšminga PRMd_NC rodiklio koreliacija su MMSE (12 lentelė). Tai leidžia teigti, kad figūrų uždelsto atpažinimo testas (angl. *delayed recognition*) tinka lengvos AL diagnostikai ir patikimai koreliuoja su visuminiu demencijos sunkumu. Šio testo rodiklis taip pat yra potencialiai tinkamas vertinti atsaką į pirmą vaisto dozę ar labai trumpalaikį gydymą ir tirti prognostinę atsako vertę, bandant nustatyti galimą ilgalaikį gydymo efektą, o tai ir tikrinome tolesniame

darbe. Mūsų tyrimo rezultatai yra panašūs su jau publikuotais tyrimais. A. D. Blackwell ir B. J. Sahakian, tyrę 43 pacientų, besiskundžiančių atminties sutrikimu, bet be demencijos diagnozės, kognityvines funkcijas 32 mėnesius, 11 pacientų po dvejų metų diagnozavo AL. Vienas iš ištirti naudotų atminties testų buvo PRM. Autorių duomenimis, pradinio taško (angl. *baseline*) PRM testo rezultatai buvo patikimai blogesni toje pacientų grupėje, kuri po dvejų metų perėjo į AL, tačiau PRM testo rezultatai nekoreliavo su MMSE [191]. A. Egerhazi su bendrautoriais tyrimo metu, atliekant PRM testą, buvo gautas statistiškai patikimas skirtumas tarp sergančiųjų AL ir kontrolinės grupės asmenų, tačiau testą panašiai atliko ir reikšmingo skirtumo nebuvo gauta tarp sergančiųjų LKS ir kontrolinės grupės asmenų [172]. Šie rezultatai rodo, kad atpažinimo atminties sutrikimas, sergant AL, atsiranda vėliau nei epizodinės atsiminimo atminties. Toliau savo darbe atlikę kartotinių bandymų dispersinę analizę (*rmANOVA*), nustatėme reikšmingą PRMd_NC testo rodiklio pokytį jau po vienos donepezilio dozės AL+ grupės pacientams, kurie pirmąją paskirto donepezilio tabletę išgėrė po pirmojo testavimo. Tačiau nenustatyta reikšmingo testo rezultatų pokyčio skirtumo tarp 1-os ir 2-os CANTAB testavimų sesijų AL+ ir AL- grupėse bei PRMd_NC rezultatų skirtumo antrosios CANTAB testavimo sesijos metu tarp AL+ ir AL- grupių (13 lentelė). Mūsų tyrimo duomenimis, kontrolinės grupės asmenų PRMd testo dinamika buvo panaši į AL- grupės, o vienos vaisto dozės efektyvumas nustatytas tik remiantis reikšmingu pokyčiu AL+ grupėje tarp 1-o ir 2-testavimų. Tad galima daryti prielaidą, kad tokia PRMd testo dinamika tarp 1-o ir 2-o testavimų tiriamųjų grupėse, kurios nevartojo tarp šių testavimų donepezilio, yra susijusi su didesniu praktikos efektu, atliekant PRMd testą, nei stebimas praktikos efektas, atliekant PAL testą. Nors praktikos efektas šiek tiek sumažina vertinimų tikslumą, tačiau gauti rezultatai rodo, kad statistiškai patikimas pagerėjimas gautas tik AL+ grupėje, kuri vaistą tarp testavimų išgėrė, o negauta AL- grupėje, kuri vaisto negėrė, ir leidžia manyti, kad PRMd_NC rodiklis tam tikru laipsniu atspindi vienos dozės efektą.

Porinių asociacijų išmokimo (PAL) testu vertinama tiriamojo regimoji trumpalaikė valingo atsiminimo atmintis ir naujos informacijos išmokimas [206]. Anksčiau atlikti tyrimai rodo, kad testas pasižymi dideliu jautrumu ir yra pats informatyviausias tarp kitų šiuo metu naudojamų kompiuterizuotų kognityvinių testų, vertinančių atminties sutrikimą, atsirandantį dėl medialinės temporalinės skilties neurodegeneracijos, esant prodrominei AL [191, 231] ir sergant lengvo ar vidutinio sunkumo AL [200, 232, 233]. Remiantis mūsų tyrimo rezultatais, o tai atitinka ir literatūros duomenis, daugelis PAL testo rodiklių buvo žymiai blogesni tarp sergančiųjų AL nei kontrolinių asmenų (9 lentelė). Gautos stiprios PAL_FTMS, PAL_MTTs,

PAL_SC, PAL_TEA, PAL_TE6ad, PAL_TE8ad, PAL_TTad rodiklių koreliacijos su MMSE (11 lentelė). Septyniems PAL testo rodikliams gautas reikšmingas testų rezultatų pokyčių skirtumas tarp AL+ ir AL– grupės jau po pirmos donepezilio dozės ir PAL testo rodiklių skirtumas AL+ ir AL– grupėse antro testavimo metu, po to kai AL+ išgėrė vaistą po pirmo testavimo, o AL– grupės tiriamieji vaisto negėrė. Net keturi PAL testo rodikliai gali nustatyti ne tik statistiškai patikimą rezultatų pokyčių skirtumą AL+ ir AL– grupėse, bet ir reikšmingą pagerėjimą pačioje AL+ grupėje jau po pirmos donepezilio dozės (lyginant 1-o ir 2-o testavimų rezultatus AL+ grupėje), kai AL– grupėje rezultatų pagerėjimo tarp 1-o ir 2-o testavimų nebuvo. PAL_MTTs, PAL_TEA, PAL_TE6ad, PAL_TTad yra patikimi nustatant donepezilio dozės poveikį pagal visus tris vertinimo kriterijus: 1) pokyčio tarp 1-os ir 2-os CANTAB testavimo sesijos skirtumas tarp AL+ ir AL– grupių (sąveikos efektas); 2) skirtumas tarp AL+ ir AL– grupių antrosios CANTAB testavimo sesijos metu (tarpgrupinis efektas); 3) skirtumas tarp 1-os ir 2-os CANTAB testavimo sesijos AL+ grupėje, kuriai priskirti tiriamieji suvartojo pirmą donepezilio dozę tarp 1-o ir 2-o testavimo (vidinis grupės efektas). Gautas reikšmingas trijų PAL testo rodiklių: PAL_FTMS, PAL_SC, PAL_TE8ad – pokyčio tarp 1-os ir 2-os CANTAB testavimų sesijos skirtumas tarp AL+ ir AL– grupių bei reikšmingas rezultatų skirtumas tarp AL+ ir AL– grupių antrosios CANTAB testavimo sesijos metu. Vis dėlto patikimo skirtumo pačioje AL+ grupėje po pirmos donepezilio dozės, lyginant 1-o ir 2-o testavimo rezultatus, negauta. Šie rezultatai reiškia, kad donepezilio suvartojimas nebuvo susijęs su statistiškai patikimu rezultatų pagerėjimu AL+ grupėje suvartojus vaistą, tačiau AL– grupėje rezultatai 2-o testavimo metu buvo blogesni nei AL+ grupėje, todėl pokyčiai AL+ ir AL– grupėse tarp 1-o ir 2-o testavimo reikšmingai skyrėsi. Tokio pobūdžio rezultatų dinamiką būtų galima aiškinti donepezilio įtaka tiriamųjų gebėjimu išlaikyti dėmesį ar AL– grupėje išryškėjusiu kognityviniu nuovargiu 2-o testavimo metu, ko nebuvo stebima AL+ grupėje, išgėrus donepezilį.

Toliau analizuodami duomenis kėlėme klausimą, ar pradinis PAL testo rodiklių pagerėjimas, suvartojus pirmą donepezilio tabletę, bus informatyvus prognozuojant ilgalaikio gydymo donepeziliu efektyvumą. Darbo metu nustatė, kad PAL_FTMS, PAL_MTTs, PAL_SC, PAL_TEA, PAL_TE6ad, PAL_TE8ad, PAL_TTad ir PRMd_NC rodikliai gali patikimai įvertinti kognityvinį pagerėjimą jau po pirmos donepezilio dozės, toliau analizavome ryšį tarp rodiklių atsako į pirmąją vaisto dozę ir maksimalaus atsako į ilgalaikį gydymą po 4 mėnesių. Nustačius informatyvius testus, galinčius patikimai nustatyti pokytį po pirmos dozės, tolesnė tyrimo užduotis buvo nustatyti, ar AL tiriamųjų atsakas į donepezilį po 4 gydymo mėnesių priklauso ir gali būti

prognozuojamas remiantis testo rodiklio pokyčiu tarp 1-o ir 2-o testavimų (išgėrus pirmą vaisto dozę), pradiniu testo rodiklio įverčiu, demografiniais ir klinikiniais rodikliais, tokiais kaip amžius, lytis, išsilavinimas, pradinis visuminis demencijos sunkumas (MMSE), depresiškumas.

Konstravome bendruosius tiesinės regresijos modelius (GLM) septyniems PAL testo rodikliams ir vienam PRMd testo rodikliui, t. y. tiems CANTAB testų rodikliams, kurie bent pagal vieną iš trijų kriterijų buvo informatyvūs vertinant vienos dozės efektą. GLM modelyje priklausomu kintamuoju buvo tam tikro CANTAB testo rodiklio pokytis tarp 1-o ir 3-io testavimų. Nepriklausomais kiekybiniais kintamaisiais buvo įtraukti atitinkamo CANTAB testo rodiklio pradinio taško rezultatas ir šio CANTAB testo rodiklio pokytis tarp pirmojo ir antrojo testavimų, pradinio taško bendras demencijos sunkumas (MMSE balai), amžius, išsilavinimas, depresiškumas (GDS skalės balai), nepriklausomais kiekybiniais (kategoriniais) kintamaisiais – lytis ir tiriamųjų grupė (AL+, AL– ar KG).

Išanalizavę PAL testo PAL_FTMS RS3-1 rodikliui sudarytą regresijos modelį nustatėme, kad PAL_FTMS RS2-1, t. y. pokytis tarp pirmojo ir antrojo testavimų, yra vienintelis reikšmingas nepriklausomas kintamasis (regresorius) PAL_FTMS rodiklio pokyčiui tarp 1-o ir 3-io testavimų. Visi kiti į modelį įtraukti nepriklausomi kintamieji nebuvo statistiškai patikimi ir iš modelio buvo pašalinti atgalinės pažingsninio pašalinimo procedūros. Vertindami PAL testo PAL_MTTs RS3-1 rodikliui sudarytą regresijos modelį nustatėme, kad PAL_MTTs rodiklio pokyčiui tarp 1-o ir 3-io testavimų įtakos turi PAL testo MTTs rodiklio pokytis tarp 1-o ir 2-o testavimų ir šio testo rodiklio pradinio taško rezultatas (PAL_MTTs RS1). PAL_SC rodiklio pokyčiui tarp 1-o ir 3-io testavimų GLM modelyje buvo nustatyti keturi reikšmingi kintamieji: PAL_SC RS1, PAL_SC RS2-1, tiriamųjų grupė, sąveika tarp lyties ir tiriamųjų grupės. PAL_TEA RS3-1 rodiklio pokyčiui tarp 1-o ir 3-io testavimų regresijos modelyje statistiškai patikimi buvo du kintamieji: PAL_TEA RS2-1 ir sąveika tarp lyties ir tiriamųjų grupės. Regresijos modelyje, į kurį priklausomu kintamuoju buvo įtrauktas PAL_TE6ad RS3-1, pažingsniniu metodu reikšmingais nepriklausomais kintamaisiais atrinkti PAL_TE6ad RS2-1, sąveika tarp lyties ir tiriamųjų grupės bei PAL_TE6ad testo rodiklio pradinio taško įvertis. Išanalizavę PAL testo PAL_TE8ad RS3-1 rodiklio regresijos modelį nustatėme, kad PAL_TE8ad RS3-1 pokyčiui reikšmingi yra šie kintamieji: PAL_TE8ad testo rodiklio pradinio taško įvertis (PAL_TE8ad RS1), tiriamųjų grupė, sąveika tarp lyties ir tiriamųjų grupės, lytis. Sudaryto regresijos modelio PAL_TTad RS3-1 rodiklio pokyčiui gauti rezultatai yra analogiški PAL_FTMS RS3-1 rodiklio GLM. PAL_TTad RS2-1 buvo vienintelis

kintamasis, likęs reikšmingu modelyje. Iš visų GLM modelių pažingsninio atgalinio pašalinimo metodu buvo pašalinti amžius, išsilavinimas, depresiškumas ir pradinis visuminis demencijos sunkumas (MMSE balai). Keliuose modeliuose reikšmingais nepriklausomais kintamaisiais liko sąveika tarp lyties ir tiriamųjų grupės, GLM modelyje priklausomam kintamajam PAL_SC RS3-1 reikšmingu nepriklausomu kintamuoju buvo tiriamųjų grupė, o GLM modelyje priklausomam kintamajam PAL_TE8ad RS3-1 – lytis. Visuose PAL testo GLM modeliuose reikšmingiausiais prognostiniais nepriklausomais kintamaisiais buvo atrinkti arba atitinkamo PAL testo rodiklio pokytis tarp 1-o ir 2-o testavimų, arba šio rodiklio pradinio taško įvertis. Keliuose modeliuose reikšmingas kintamasis buvo lytis arba tiriamųjų grupės sąveika su lytimi. Kadangi AL+ ir AL– tiriamųjų grupės gavo vienodą gydymą, o skyrėsi tik tai testavimų išdėstymas pirmos dozės atžvilgiu, o KG nesirgo Alzheimerio liga ir gydymo donepeziliu negavo, todėl, remiantis gautais rezultatais, galima daryti išvadą, kad šių trijų nepriklausomų kintamųjų (testo rodiklio pokytis išgėrus pirmą vaisto dozę, testo pradinio taško rezultatas ir lytis) gebėjimas prognozuoti ilgalaikį gydymosi efektyvumą yra reikšmingesnis nei kitų į modelį įtrauktų kintamųjų.

Tai, kad visuminis demencijos sunkumas (MMSE balai) neturėjo įtakos atsako į vaistą prognozavimui, galima paaiškinti tuo, kad į tyrimą nebuvo traukiami tiriamieji, sergantys amnestiniu lengvu kognityviniu sutrikimu (galimai prodromine AL), bei nebuvo traukiami tiriamieji, sirgę vidutinio sunkumo ir sunkia AL. Įtrauktų tiriamųjų bendras demencijos sunkumas pagal MMSE balus svyravo palyginti nedideliame intervale – 18–23 MMSE balų, o šiame intervale vaisto efektyvumas yra didžiausias [234–229]. Tikėtina, kad nedidelis demencijos sunkumo intervalas ir buvo priežastis to, kad visuminis demencijos sunkumas nebuvo reikšmingas maksimalaus atsako į 4 mėnesių trukmės gydymą donepeziliu prognostinis veiksnys.

Manome, kad depresiškumas neturėjo įtakos atsako į gydymą prognozavimui, nes į tyrimą buvo įtraukti tik tiriamieji, turėję ne didesnę nei lengvą depresiškumo lygį. Kadangi lengva depresija neturi žymesnės įtakos kognityviniams procesams [241, 242], natūralu, kad depresiškumo rodiklis neturėjo prognostinės reikšmės nepriklausomai nuo to, ar tiriamiesiems rastas lengvas depresiškumas, ar nenustatyta jokie.

Išsilavinimo įtaka AL fenotipui dažniausiai siejama su kognityviniu rezervu. Nustatyta, kad išsilavinimas neturi žymesnės įtakos patologiniam procesui smegenyse, tačiau atitolina klinikinę demencijos pasireiškimą vėlesniam amžiui, tačiau, jau išnaudojus didesnę turimą kognityvinę rezervą, klinikė demencija progresuoja greičiau, pradėjus gydymą cholinerginiais vaistais [243–246]. Nors ir tokio pat demencijos sunkumo, bet didesnę

išsilavinimą turintys asmenys turi didesnius patologinius pakitimus smegenyse, kuriuos iki tol kompensavo koognityvinis rezervas. Daugiau mažiau aišku, kaip išsilavinimas veikia natūralią klinikinę ligos eigą, tačiau nėra žinoma, kaip išsilavinimas susijęs su cholinerginę neurotransmisiją stimuliuojančiais vaistais. Gali būti, kad išsilavinimas yra tik antraeilis veiksnys, kurio įtaka priklauso tik nuo esamo klinikinio demencijos sunkumo ir patologinių procesų išreikštumo smegenyse. Tai reikštų, kad išsilavinimas neturi vienareikšmio poveikio atsakui į vaistą, bet viskas priklauso nuo balanso tarp klinikinio demencijos sunkumo, patobiologinių pokyčių smegenyse ir kognityvinio rezervo. Nėra net aiškių tendencijų, kurių mechanizmu remiantis išsilavinimas galėtų daryti įtaką atsakui į cholinerginį gydymą, galima manyti, kad ir jo vertė maksimalaus gydymo efekto prognozavimui bus ribota.

Amžiaus įtaka atsakui į cholinerginę neurotransmisiją stimuliuojantį gydymą siejama su vyresniam amžiui labiau būdinga komorbidine patologija, kuri sumažina atsaką į gydymą cholinerginiais vaistais, taip pat su jaunesnio ir vyresnio amžiaus AL pacientų genetinių polimorfizmų dažnumo skirtumais. Jaunesnio amžiaus AL pacientai dažniau turi apolipoproteino E geno $\epsilon 4$ alelį (vieną arba du), o vyresni, sergantys AL, pacientai rečiau turi APOE $\epsilon 4$ alelį [29, 49, 247–249]. Žinoma, kad APOE $\epsilon 4$ alelis yra ryškiausias genetinis veiksnys, veikiantis ir AL fenotipą, ir atsaką į vaistą [250], nors žinoma, kad tam tikrą įtaką atsakui į gydymą turi ir kiti AL rizikos genetiniai polimorfizmai [251–253]. Kadangi mūsų tyrime žymesnė komorbidinė patologija buvo ekliuduota remiantis įtraukimo ir neįtraukimo kriterijais, o APOE geno ar kiti genetiniai polimorfizmai šiame tyrime nebuvo tiriami, ligoniai niekaip nebuvo stratifikuojami pagal genetinius ypatumus. Tad negalime teigti, kad netgi AL+ ir AL– grupės turi vienodą APOE genotipų pasiskirstymą. Vienam iš svarbiausių su amžiumi susijusių prognostinių veiksnių (komorbidiskumui) esant ekliuduotam, o kitam (genetiniam) esant nežinomam, sunku vertinti, ar amžius galėtų būti tokioje situacijoje prognostiniu veiksnium. Mūsų tyrimo bendrinės tiesinės regresijos modeliuose kaip reikšmingas veiksnys amžius atmetimo procedūros metu neišliko.

Kraujagyslinio komorbidiskumo įtaka nebuvo analizuota regresijos modeliuose, nes pagal įtraukimo ir neįtraukimo kriterijus Hačinskio išemijos indeksas (HII) buvo pasirinktas žemas, t. y. rodantis gryną AL be kraujagyslinio komorbidiskumo, ir visi įtraukti tiriamieji neturėjo bent kiek ryškesnės kraujagyslinės patologijos. Nors kraujagyslinė patologija yra svarbi lydinti patologija klinikinėje praktikoje [254, 255], tačiau tyrime buvo siekta atrinkti gryną AL, nes to reikalauja pats tyrimo tikslas – išsiaiškinti acetilcholinesterazės inhibitoriaus donepezilio prognostinius veiksnius.

Žinoma, kad AChEI yra efektyvūs sergant AL, bet neturi įtakos sergant gryna kraujagysline demencija. Siekiant, kad tiriamųjų grupėje nebūtų užteršiančių veiksnių (angl. *confounding*), stengtasi neįtraukti asmenų, turinčių išreikštą kraujagyslinę patologiją, todėl į GLM modelius HII neįtrauktas, o be to, jo galimybes prognozuoti riboja mažas mūsų tyrime dalyvavusių asmenų HII intervalas – 0–3 balai.

Analizuojant priklausomam kintamajam PRMd_NC RS3-1 sudarytą GLM modelį, gauti rezultatai panašūs į PAL testo rodiklių rezultatus. Modelyje reikšmingais prognostiniais kintamaisiais buvo testo rodiklio pokytis tarp 1-o ir 2-o testavimų ir pradinis testo rodiklio įvertis.

Remdamiesi gautais rezultatais galime teigti, kad PAL_FTMS, PAL_MTTs, PAL_SC, PAL_TEA, PAL_TE6ad, PAL_TE8ad, PAL_TTad ir PRMd_NC gali nustatyti kognityvinių funkcijų pokytį jau po pirmos donepezilio dozės, o PAL_FTMS, PAL_MTTs, PAL_SC, PAL_TEA, PAL_TE6ad, PAL_TTad ir PRMd_NC testų rodiklių pokytis tarp 1-o ir 2-o testavimo, išgėrus pirmą vaisto dozę, PAL_MMTs, PAL_SC, PAL_TE6ad, PAL_TE8ad ir PRMd_NC rodiklių pradinis įvertis gali būti efektyvūs ilgalaikio gydymo donepeziliu prediktoriai.

Toliau įvertinome atskirų kognityvinių funkcijų ir bendro demencijos sunkumo pokyčio per 4 mėnesių laikotarpį ryšį. Buvo įvertintos tarp CANTAB testų rodiklių pokyčio tarp 1-o ir 3-io testavimų ir MMSE pokyčio tarp 1-o ir 2-o testavimų koreliacijos. Nustatyta statistškai patikima ($p < 0,05$) koreliacija, kurios Pirsono koreliacijos koeficientas $r > 0,5$ tarp PAL_FTMS, PAL_MTTs, PAL_SC, PAL_TEA, PAL_TE6ad, PALTE8ad, PAL_TTad rodiklių pokyčio tarp 1-o ir 3-io testavimų ir MMSE pokyčio tarp 1-o ir 2-o testavimų bei nustatyta statistškai patikima ($p < 0,05$) koreliacija, kurios Pirsono koreliacijos koeficientas $r > 0,3$ tarp PRMd_NC rodiklio pokyčio tarp 1-o ir 3-io testavimų ir MMSE pokyčio tarp 1-o ir 2-o testavimų. Visų 7 analizuotų PAL testo rodiklių rezultatų pokytis tarp 1-o ir 3-io testavimų patikimai ($p < 0,05$) ir vidutiniškai stipriai koreliavo su bendru demencijos sunkumu pagal MMSE pokyčiu per 4 mėnesių laikotarpį. PRMd_NC ir MMSE pokyčio per 4 mėnesių laikotarpį koreliacija patikima, bet vertinama kaip silpna.

PRMd testo atitiktis tik pagal vieną gero atsako į pirmą vaisto dozę kriterijų iš trijų ir PRMd testo bei MMSE pokyčio per 4 gydymo mėnesius mažesnė koreliacija paaiškinama tuo, kad PRM testas vertina atpažinimo (angl. *recognition*) atmintį skirtingai nuo PAL testo, vertinančio atsiminimo (angl. *recall*) atmintį. Jeigu atsiminimo atminties sutrikimas yra kardinalis AL požymis, tai atpažinimo atminties sutrikimas nėra labai ankstyvas ir labai ryškus AL požymis [20, 256–258].

Mūsų tyrimo rezultatai tiek vertinant testų rodiklių galimybes nustatyti pokytį po pirmos donepezilio dozės, tiek 4 mėnesių trukmės gydymo rezultatų koreliacija pagal PAL arba PRM ir MMSE testus tik patvirtina šį žinomą faktą apie AL specifiskus atminties sutrikimus. Tokią PAL testo rodiklių stipresnę koreliaciją su visuminiu demencijos sunkumu (MMSE balai) skiriant ilgalaikį simptominių gydymą, galima paaiškinti tuo, kad PAL vertina epizodinę atmintį ir naują išmokimą [206], o šių kognityvinių procesų sutrikimas yra pagrindinė demencijos sindromo sudedamoji dalis sergant lengva ar lengvo-vidutinio sunkumo Alzheimerio liga. Galima daryti prielaidą, kad PAL testas yra jautresnis cholinerginei stimuliacijai nei kiti CANTAB baterijos testai, o cholinerginė disfunkcija yra vienas pagrindinių AL patogenezės mechanizmų. Jeigu PAL testo rezultatai greičiau reaguoja į cholinerginius pokyčius smegenyse, tokiu atveju PAL testas yra patikimiausia predikcinė priemonė prognozuoti ilgalaikio gydymo efektyvumą, remiantis vienos donepezilio dozės poveikiu.

Mūsų tyrimo rezultatai yra novatoriški ir aktualūs simptominio Alzheimerio ligos gydymo klinikinėje praktikoje, nes jie rodo, kad du CANTAB testai ir aštuoni šių testų rodikliai suteikia galimybę nustatyti reikšmingą kognityvinį pagerėjimą jau po vienos donepezilio dozės, o įprastiniai „popieriaus – pieštuko“ testai patikimai nustato kognityvius pokyčius tik po 2–4 savaičių donepezilio vartojimo. PAL ir PRMd testų rodikliai klinikinėje praktikoje galėtų padėti nustatyti pacientus, kurių atsakas į vaistą tikėtina bus geras jau pačioje gydymo pradžioje, o tai galėtų padėti priimti sprendimus, parenkant individualų gydymą konkrečiam pacientui, t. y. taikyti personalizuotos medicinos principus. CANTAB testų teikiamos galybės įvertinti jau pirmos cholinerginę neurotransmisiją stimuliuojančio vaisto dozės efektą gali būti naudojamos ir naujų AL simptominio gydymo priemonių klinikiniuose tyrimuose.

7. IŠVADOS

1. Keturių CANTAB testų – PAL, PRM, SWM ir SOC rodikliai – patikimai skiria tiriamuosius, sergančius Alzheimerio liga, nuo kontrolinės grupės asmenų.
2. Naujai diagnozuotų dar nepradėjusių gydymo ir daugiau nei keturis mėnesius besigydančių donepeziliu Alzheimerio liga sergančių tiriamųjų kognityvinės disfunkcijos profilis yra skirtingas.
3. PAL_FTMS, PAL_MTTs, PAL_SC, PAL_TEA, PAL_TE6ad, PAL_TTad, PAL_TE8ad ir PRMd_NC patikimai ir stipriai koreliuoja su bendru demencijos sunkumu, vertinamu MMSE balais.
4. Aštuoni CANTAB testų rodikliai: PAL_FTMS, PAL_MTTs, PAL_SC, PAL_TEA, PAL_TE6ad, PAL_TE8ad, PAL_TTad ir PRMd_NC – patikimai nustato kognityvinių funkcijų pokytį jau po pirmosios donepezilio dozės.
5. PAL_FTMS, PAL_MTTs, PAL_SC, PAL_TEA, PAL_TE6ad, PAL_TTad ir PRMd_NC testų rodiklių pokyčiai, suvartojus pirmą donepezilio dozę, yra patikimi ilgalaikio gydymo donepeziliu efektyvumo prediktoriai; PAL_MMTS, PAL_SC, PAL_TE6ad, PAL_TE8ad ir PRMd_NC rodiklių pradiniai įverčiai yra patikimi ilgalaikio gydymo donepeziliu efektyvumo prediktoriai; lytis kartu su PAL_TE8ad rodiklio pradiniu įverčiu yra patikimi ilgalaikio gydymo donepeziliu efektyvumo prediktoriai.
6. PAL_FTMS, PAL_MTTs, PAL_SC, PAL_TEA, PAL_TE6ad, PAL_TE8ad, PAL_TTad rodiklių pokyčiai patikimai ir vidutiniškai stipriai koreliuoja su MMSE įverčio pokyčiu per keturių mėnesių trukmės gydymo donepeziliu laikotarpį; PRMd_NC rodiklio pokytis patikimai, bet silpnai koreliuoja su MMSE įverčio pokyčiu per keturių mėnesių trukmės gydymo donepeziliu laikotarpį.

8. PRAKTINIAI PASIŪLYMAI IR REKOMENDACIJOS

1. Detalesniam kognityvinių funkcijų ištyrimui, sergant Alzheimerio liga, rekomenduojama naudoti kompiuterizuotą CANTAB kognityvinių testų bateriją.
2. CANTAB testų baterijos CRT ir SOC testai gali padėti įvertinti dėmesio, psichomotorinių reakcijų greičio ir vykdomųjų funkcijų sutrikimus, kurių įvertinimas MMSE testu yra ribotas.
3. Diagnozavus lengvą ir vidutinio sunkumo Alzheimerio ligos demenciją, skiriamas gydymas AChE inhibitoriais, dažniausiai donepeziliu. Remiantis didelių daugiacentrių AL tyrimų duomenimis, žinoma, kad tik maždaug pusei AL pacientų gaunamas reikšmingas kognityvinių funkcijų pagerėjimas gydant donepeziliu. Kadangi šiuo metu egzistuoja tik simptominis Alzheimerio ligos gydymas, nepriklausomai nuo išankstinių prognozių šis gydymas skiriamas visais atvejais nustačius lengvos ir vidutinės AL diagnozę. Tačiau AChEI vartojimas gali sukelti daug šalutinių reakcijų, todėl, esant nepalankiems simptominio vaisto efektyvumo rodikliams, rekomenduojama dažniau vertinti ligonio kognityvinės būklės dinamiką bei atidžiau stebėti dėl nepageidaujamų reakcijų ir, esant neefektyviam gydymui, rekomenduotina anksčiau spręsti klausimą dėl alternatyvaus simptominio gydymo.
4. Rekomenduojama ambulatoriniame darbe naudoti sutrumpintą baterijos versiją, sudarytą iš PAL ir PRMd testų, nes jų rodikliai yra informatyviausi sergant AL.
5. Naudoti CANTAB bateriją klinikinėje praktikoje rekomenduotina parenkant individualų gydymą konkrečiam pacientui, atsižvelgiant į paciento kognityvinius, klinikinius nekognityvinius ir demografinius ypatumus, t. y. taikyti personalizuotos medicinos principus.

9. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Burns A, Iliffe S. Clinical Review. Alzheimer's disease. *BMJ* 2009; 338: b158.
2. Lietuvos statistikos departamentas. Pagyvenę žmonės Lietuvoje. Vilnius 2014. ISSN 2351-4663.
3. Mohs RC, Doody RS, Morris JC, et al. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001; 57(3): 481-8
4. Lopez OL, Becker JT, Wisniewski S, et al. Cholinesterase inhibitor treatment alters the natural history of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(3): 310-4.
5. Geldmacher DS, Provenzano G, McRae T, et al. Donepezil is associated with delayed nursing home placement in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51(7): 937-44.
6. Francis PT, Palmer AM, Snape M, et al. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66(2): 137-47.
7. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2018; 14(4): 535-62.
8. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, et al. Alzheimer disease in the United States (2010–2050) estimated using the 2010 census. *Neurology* 2013; 80(19): 1778-83.
9. Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimers Dement* 2019; 15(3): 321-87.
10. The Alzheimer's Research UK Dementia Statistics Hub
<https://www.dementiastatistics.org/statistics/deaths-due-to-dementia/>
11. Helzner EP, Scarmeas N, Cosentino S, et al. Survival in Alzheimer disease: A multiethnic, population-based study of incident cases. *Neurology* 2008; 71(19): 1489-95.
12. Waring SC, Doody RS, Pavlik VN, et al. Survival among patients with dementia from a large multi-ethnic population. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2005; 19(4): 178-83.
13. Ganguli M, Dodge HH, Shen C, et al. Alzheimer disease and mortality: A 15-year epidemiological study. *Arch Neurol* 2005; 62(5): 79-84.
14. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group

- under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34(7): 939-44.
15. Lietuvos Respublikos Sveikatos Apsaugos Ministro 2000 m. liepos 4 d. Nr. 382 Vilnius
 16. Alzheimerio ligos NINCDS – ADRDA diagnostiniai kriterijai. *Neurologijos seminarai* 2000; 2(10): 11-12.
 17. Bottino CM, Castro CC, Gomes RL, et al. Volumetric MRI measurements can differentiate Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal aging. *Int Psychogeriatr.* 2002; 14(1): 59-72.
 18. Johnson KA, Fox NC, Sperling RA. Brain Imaging in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012; 2(4): a006213.
 19. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2011; 7(3): 280-92.
 20. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007; 6(8): 734-46.
 21. James OG, Doraiswamy PM, Borges-Neto S. PET Imaging of Tau Pathology in Alzheimer's Disease and Tauopathies. *Front Neurol.* 2015; 6: 38.
 22. Leuzy A, Chiotis K, Lemoine L, et al. Tau PET imaging in neurodegenerative tauopathies – still a challenge. *Mol Psychiatry* 2019; 24(8): 1112-34.
 23. Hanseeuw BJ, Betensky RA, Jacobs HI, et al. Association of Amyloid and Tau With Cognition in Preclinical Alzheimer Disease A Longitudinal Study. *JAMA Neurol.* 2019; 76(8): 915-24.
 24. Schöll M, Maass A, Mattsson N, et al. Biomarkers for tau pathology. *Mol Cell Neurosci.* 2019; 97: 18-33.
 25. Horta J, Briemberg JTO, Gainotti G, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2010; 17(10): 1236-48.
 26. Filippi M, Agosta F, Barkhof F, et al. EFNS task force: the use of neuroimaging in the diagnosis of dementia. *Eur J Neurol.* 2012; 19(12): e131-40, 1487-501.
 27. Martins RN, Villemagne V, Sohrabi HR, et al. Alzheimer's Disease: A Journey from Amyloid Peptides and Oxidative Stress, to Biomarker

- Technologies and Disease Prevention Strategies-Gains from AIBL and DIAN Cohort Studies. *J Alzheimers Dis.* 2018; 62(3): 965-92.
28. Bhardwaj D, Mitra C, Narasimhulu CA, et al. Alzheimer's Disease-Current Status and Future Directions. *J Med Food* 2017; 20(12): 1141-51.
 29. Riedel BC, Thompson PM, Brinton RD. Age, APOE and Sex: Triad of Risk of Alzheimer's Disease. *J. Steroid Biochem Mol Biol.* 2016; 160: 134-47.
 30. Rocca WA, Mielke MM, Vemuri P, et al. Sex and gender differences in the causes of dementia: A narrative review. *Maturitas* 2014; 79(2): 196-201.
 31. Vina J, Lloret A. Why Women Have More Alzheimer's Disease Than Men: Gender and Mitochondrial Toxicity of Amyloid- β Peptide. *J Alzheimer's Dis.* 2010; 20(2): 527-33.
 32. Fisher DW, Bennett DA, Dong H. Sexual Dimorphism in Predisposition to Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 2018; 70: 308-24.
 33. Carter CL, Resnick EM, Mallampalli M, et al. Sex and Gender Differences in Alzheimer's Disease: Recommendations for Future Research. *J Women's Health (Larchmt)* 2012; 21(10): 1018-23.
 34. Pike CJ. Sex and the development of Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 2017; 95(1-2): 671-80.
 35. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA* 1997; 278(16): 1349-56.
 36. Altmann A, Tian L, Henderson VW, et al. Sex Modifies the APOE-Related Risk of Developing Alzheimer Disease. *Ann Neurol.* 2014; 75(4): 563-73.
 37. Neu S.C, Pa J, Kukull W, et al. Apolipoprotein E Genotype and Sex Risk Factors for Alzheimer's Disease: A Meta-analysis. *Jama Neurol.* 2017; 74(10): 1178-89.
 38. Qiu C, Backman L, Winblad B, et al. The influence of education on clinically diagnosed dementia incidence and mortality data from the Kungsholmen Project. *Arch Neurol.* 2001; 58(12): 2034-9.
 39. Anttila T, Helkala EL, Kivipelto M, et al. Midlife income, occupation, APOE status, and dementia: a population-based study. *Neurology* 2002; 59(6): 887-93.
 40. Evans DA, Hebert LE, Beckett LA, et al. Education and other measures of socioeconomic status and risk of incident Alzheimer disease in a

- defined population of older persons. *Arch Neurol.* 1997; 54(11): 1399-405.
41. Shen L, Jia J. An Overview of Genome-Wide Association Studies in Alzheimer's Disease. *Neurosci Bull.* 2016; 32(2): 183-90.
 42. Karch CM, Goate AM. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biol Psychiatry* 2015; 77(1): 43-51.
 43. Rosenthal SL, Kamboh MI. Late-Onset Alzheimer's Disease Genes and the Potentially Implicated Pathways. *Curr Genet Med Rep* 2014; 2(2): 85-101.
 44. Huang YWA, Zhou B, Wernig M, et al. ApoE2, ApoE3, and ApoE4 Differentially Stimulate APP Transcription and Ab Secretion. *Cell.* 2017; 168(3): 427-41.
 45. Suri S, Heise V, Trachtenberg AJ, et al. The forgotten APOE allele: A review of the evidence and suggested mechanisms for the protective effect of APOE ϵ 2. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013; 37(10 Pt 2): 2878-86.
 46. Dibattista AM, Heinsingera NM, Rebeck GW. Alzheimer's Disease Genetic Risk Factor APOE- ϵ 4 Also Affects Normal Brain Function. *Curr Alzheimer Res.* 2016; 13(11): 1200-07.
 47. Kim J, Yoon H, Basak J, et al. Apolipoprotein E in Synaptic Plasticity and Alzheimer's Disease: Potential Cellular and Molecular Mechanisms. *Mol Cells.* 2014; 37(11): 767-76.
 48. Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol.* 2013; 9(2): 106-18.
 49. Reiman EM, Arboleda-Velasquez JF, Quiroz YT, et al. Exceptionally Low Likelihood of Alzheimer's Dementia in APOE2 Homozygotes From a 5,000-person Neuropathological Study. *Nat Commun.* 2020; 11(1): 667.
 50. Michaelson DM. APOE ϵ 4: The most prevalent yet understudied risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2014; 10(6): 861-8.
 51. Mattsson N, Groot C, Jansen WJ, et al. Prevalence of the apolipoprotein E ϵ 4 allele in amyloid β positive subjects across the spectrum of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2018; 14(7): 913-24.
 52. Talwar P, Sinha J, Grover S, et al. Dissecting Complex and Multifactorial Nature of Alzheimer's Disease Pathogenesis: a Clinical, Genomic, and Systems. *Mol Neurobiol.* 2016; 53(7): 4833-64.
 53. Martins RN, Villemagne V, Sohrabi HR. Alzheimer's Disease: A Journey from Amyloid Peptides and Oxidative Stress, to Biomarker Technologies and Disease Prevention Strategies-Gains from AIBL and

- DIAN Cohort Studies. *Journal of Alzheimer's Disease* 2018; 62(3): 965-92.
54. Zhou W, Xu D, Peng X, et al. Meta-analysis of APOE4 allele and outcome after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2008; 25(4): 279-90.
 55. Querfurth HW, LaFerla FM. Mechanisms of Disease Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2010; 362(4): 329-44.
 56. Wang F, Guo X, Shen X, et al. Vascular Dysfunction Associated with Type 2 Diabetes and Alzheimer's Disease: A Potential Etiological Linkage. *Med Sci Monit Basic Res* 2014; 20: 118-29.
 57. Ott A, Stolk RP, Hofman A, et al. Association of diabetes mellitus and dementia: The Rotterdam Study. *Diabetologia* 1996; 39(11): 1392-7.
 58. Schilling MA. Unraveling Alzheimer's: Making Sense of the Relationship between Diabetes and Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis.* 2016; 51(4): 961-77.
 59. An Y, Varma VR, Varma S, et al. Evidence for brain glucose dysregulation in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018; 14(3): 318-29.
 60. Verdile G, Fuller SJ, Martins RN. The role of type 2 diabetes in neurodegeneration. *Neurobiol Dis.* 2015; 84: 22-38.
 61. Silva MVF, Loures CMG, Alves LCV, et al. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures *J Biomed Sci* 2019; 26(1): 33.
 62. Marz W, Scharnagl H, Kirca M. Apolipoprotein E Polymorphism is Associated with Both Senile Plaque Load and Alzheimer-Type Neurofibrillary Tangle Formation. *Ann N Y Acad Sci.* 1996; 777: 276-80.
 63. Heneka MT, Carson MJ, Khoury EJ, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2015; 14(4): 388-405.
 64. Lane RF, Shineman DW, Steele JW, et al. Beyond Amyloid: The Future of Therapeutics for Alzheimer's Disease. *Adv Pharmacol.* 2012; 64: 213-71.
 65. Drachman DA. The amyloid hypothesis, time to move on: Amyloid is the downstream result, not cause, of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2014; 10(3): 372-80.
 66. Caselli RJ, MD, Beach TG, Knopman DS, et al. Scientific Breakthroughs and Translational Challenges. *Mayo Clin Proc.* 2017; 92(6): 978-94.
 67. Menting KW, Claassen JA. Beta-secretase inhibitor; a promising novel therapeutic drug in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2014; 6: 165.

68. Li C, Götz J. Tau-based therapies in neurodegeneration: opportunities and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2017; 16(12): 863-83.
69. Arendt T, Stieler JT, Holzer M. Tau and tauopathies. *Brain Res Bull.* 2016; 126(3): 238-92.
70. Götz J, Ittner A, Ittner LM. Tau-targeted treatment strategies in Alzheimer's disease. *Br J Pharmacol.* 2012; 165(5): 1246-59.
71. Wang L, Benzinger TL, Su Y, et al. Evaluation of Tau Imaging in Staging Alzheimer Disease and Revealing Interactions Between β -Amyloid and Tauopathy. *JAMA Neurol.* 2016; 73(9): 1070-7.
72. Ballard CG, Greig NH, Guillozet-Bongaarts AL, et al. Cholinesterases: Roles in the Brain During Health and Disease. *Curr Alzheimer Res.* 2005; 2(3): 307-18.
73. Schaeffer EL, Gattaz WF. Cholinergic and glutamatergic alterations beginning at the early stages of Alzheimer disease: participation of the phospholipase A2 enzyme. *Psychopharmacology* 2008; 198(1): 1-27.
74. Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, et al. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 1982; 215(4537): 1237-39.
75. Whitehouse PJ, Price DL, Clark AW, et al. Alzheimer disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol.* 1981; 10(2): 122-6.
76. Hasselmo ME. The role of acetylcholine in learning and memory. *Curr Opin Neurobiol.* 2006; 16(6): 710-5.
77. Liu AK, Chang RC, Pearce RK, et al. Nucleus basalis of Meynert revisited: anatomy, history and differential involvement in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2015; 129(4): 527-40.
78. Lane RM, Potkin SG, et al. Targeting acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in dementia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2006; 9(1): 101-24.
79. White KG, Ruske AC. Memory deficits in Alzheimer's disease: The encoding hypothesis and cholinergic function. *Psychon Bull Rev.* 2002; 9(3): 426-37.
80. Schifilliti D, Santamaria LB, Rosa G, et al. Cholinergic Central System, Alzheimer's Disease, and Anesthetics Liaison: A Vicious Circle? *J Alzheimers Dis.* 2010; 22(3): 35-41.
81. Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain* 2018; 141(7): 1917-33.
82. Goekoop R, Scheltens Ph, Barkhof F, et al. Cholinergic challenge in Alzheimer patients and cognitive impairment differentially affects

- hippocampal activation - a pharmacological fMRI study. *Brain* 2006; 129(1): 141-57.
83. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*. 2016; 8(6): 595-608.
 84. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999; 56(3): 303-8.
 85. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. 2004; 256(3): 240-6.
 86. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; 90(3): 126-35.
 87. Ward A, Tardiff S, Dye C, et al. Rate of conversion from prodromal Alzheimer's disease to Alzheimer's dementia: A systematic review of the literature. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2013; 3(1): 320-32.
 88. Albert MS, DeKosky ST, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011; 7(3): 270-79.
 89. McKhann GM, Knopman DS, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011; 7: 263-9.
 90. Joubert S, Gour N, Guedj E, et al. Early-onset and late-onset Alzheimer's disease are associated with distinct patterns of memory impairment. *Cortex* 2016; 74: 217-32.
 91. Zhu JB, Tan ChCh, Tan L, et al. State of Play in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2017; 58(3): 631-59.
 92. Zhu XC, Tan L, Wang HF, et al. Rate of early onset Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2015; 3(3): 38.
 93. Smits LL, Pijnenburg YA, Koedam EL, et al. Early onset Alzheimer's disease is associated with a distinct neuropsychological profile. *J Alzheimers Dis*. 2012; 30(1): 101-8.
 94. Mendez MF. Early-onset Alzheimer disease. *Neurol Clin*. 2017; 35(2): 263-81.

95. Vliet D, Vugt ME, Bakker C, et al. Time to diagnosis in young-onset dementia as compared with late-onset dementia. *Psychol Med.* 2013; 43(2): 423-32.
96. Wattmo C, Wallin AK. Early- versus late-onset Alzheimer's disease in clinical practice: cognitive and global outcomes over 3 years. *Alzheimers Res Ther.* 2017; 9(1): 70.
97. Aziz AL, Giusiano B, Joubert S, et al. Difference in imaging biomarkers of neurodegeneration between early and late-onset amnesic Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2017; 54: 22-30.
98. Cho H, Jeon S, Kang SJ, et al. Longitudinal changes of cortical thickness in early- versus late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2013; 34(7): 1921.
99. Migliaccio R, Agosta F, Possin KL, et al. Mapping the progression of atrophy in early- and late-onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2015; 46(2): 351-64.
100. Hamelin L, Bertoux M, Bottlaender M, et al. Sulcal morphology as a new imaging marker for the diagnosis of early onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2015; 36(11): 2932-39.
101. Kaiser NC, Melrose RJ, Liu C, et al. Neuropsychological and neuroimaging markers in early versus late-onset Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2012; 27(7): 520-9.
102. Lam B, Masellis M, Freedman M, et al. Clinical, imaging, and pathological heterogeneity of the Alzheimer's disease syndrome. *Alzheimer's Res Ther* 2013; 5(1): 1.
103. Bondi MW, Edmonds EC, Salmon DP. Alzheimer's disease: past, present, and future. *J Int Neuropsychol Soc.* 2017; 23(9-10): 818-31.
104. Marra C, Villa G, Quaranta D, et al. Probable Alzheimer's disease patients presenting as 'focal temporal lobe dysfunction' show a slow rate of cognitive decline. *J Int Neuropsychol Soc.* 2012; 18(1): 144-50.
105. Teichmann M, Kas A, Boutet C, et al. Deciphering logopenic primary progressive aphasia: a clinical, imaging and biomarker investigation. *Brain* 2013; 136(Pt11): 3474-88.
106. Ossenkoppele R, Pijenburg YA, Perry DC, et al. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain* 2015; 138(Pt9): 2732-49.
107. Fernández-Calvo B, Ramos F, Lucena VM. Frontal variant of Alzheimer's disease and typical Alzheimer's disease: A comparative study. *Anales de psicología* 2013; 29(1): 293-300.
108. Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, et al. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15-week, double-blind,

- placebo-controlled study. Donepezil Study Group. *Arch Intern Med.* 1998; 158(9): 1021-31.
109. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, et al. A 24-week, double blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology* 1998; 50: 136-45.
 110. Burns A. Treatment of cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci.* 2003; 5(1): 35-43.
 111. Bryson HM, Benfield P. Donepezil. *Drugs Aging* 1997; 10(3): 234-9.
 112. Lanctôt KL, Herrmann N, Yau KK, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ* 2003; 169(6): 557-64.
 113. Borkowska A, Ziolkowska-Kochan M, Rybakowski JK. One-year treatment of Alzheimer's disease with acetylcholinesterase inhibitors: improvement on ADAS-cog and TMT A, no change or worsening on other tests. *Hum Psychopharmacol.* 2005; 20(6): 409-14.
 114. Farlow MR, Salloway S, Tariot PN, et al. Effectiveness and tolerability of high-dose (23 mg/d) versus standard-dose (10 mg/d) donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease: A 24-week, randomized, double-blind study. *Clin Ther.* 2010; 32(7): 1234-51.
 115. Lee JH, Jeong SK, Kim BC, et al. Donepezil across the spectrum of Alzheimer's disease: dose optimization and clinical relevance. *Acta Neurol Scand.* 2015; 131(5): 259-67.
 116. Kabir MT, Sufian AM, Uddin MS, et al. NMDA Receptor Antagonists: Repositioning of Memantine as Multitargeting Agent for Alzheimer's Therapy. *Curr Pharm Des.* 2019; 25(33): 3506-18.
 117. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Plos One* 2015; 10(4): e0123289.
 118. Kishi T, Matsunaga S, Oya K, et al. Memantine for Alzheimer's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2017; 60(2): 401-25.
 119. Vassar R, Bennett BD, Babu-Khan S, et al. Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. *Science* 1999; 286(5440): 735-41.
 120. Evin G. Future therapeutics in Alzheimer's disease: development status of BACE inhibitors. *BioDrugs.* 2016; 30(3): 173-94.
 121. Hawkes N. Merck ends trial of potential Alzheimer's drug verubecestat. *BMJ* 2017; 356: j845.

122. J. Folch J, Ettcheto M, Petrov D, et al. Review of the advances in treatment for Alzheimer disease: strategies for combating amyloid protein. *Neurologia* 2018; 33(1): 47-58.
123. Panza F, Seripa D, Lozupone M, et al. The potential of solanezumab and gantenerumab to prevent Alzheimer's disease in people with inherited mutations that cause its early on set. *Expert Opin Biol Ther.* 2018; 18(1): 25-35.
124. Ferrero J, Williams L, Stella H, et al. First-in-human, double-blind, placebo-controlled, single-dose escalation study of aducanumab (BIIB037) in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y).* 2016; 2(3): 169-76.
125. Mo JJ, Li JY, Yang Z, et al. Efficacy and safety of anti-amyloid- β immunotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2017; 4(12): 931-42.
126. Landen JW, Andreasen N, Cronenberger CL, et al. Ponezumab in mild to-moderate Alzheimer's disease: Randomized phase II PET-PIB study. *Alzheimers Dement (N Y).* 2017; 3(3): 393-401.
127. Serrano-Pozo A, William CM, Ferrer I, et al. Beneficial effect of human anti-amyloid-beta active immunization on neurite morphology and tau pathology. *Brain* 2010; 133(Pt5): 1312-27.
128. Miranda LF, Gomes KB, Silveira JN, et al. Predictive factors of clinical response to cholinesterase inhibitors in mild and moderate Alzheimer's disease and mixed dementia: a one-year naturalistic study. *J Alzheimers Dis.* 2015; 45(2): 609-20.
129. Cacabelos R. Pharmacogenomics in Alzheimer's disease. *Methods Mol Biol.* 2008; 448: 213-357.
130. Bizzarro A, Marra C, Acciarri A, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele differentiates the clinical response to donepezil in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2005; 20(4): 254-61.
131. Noetzli M, Eap CB. Pharmacodynamic, pharmacokinetic and pharmacogenetic aspects of drugs used in the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Pharmacokinet.* 2013; 52(4): 225-41.
132. Seripa D, Bizzarro A, Pilotto A, et al. Role of cytochrome P4502D6 functional polymorphisms in the efficacy of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Pharmacogenet Genomics* 2011; 21(4): 225-30.
133. Wang Z, Jiang Y, Wang X, et al. Butyrylcholinesterase K variant and Alzheimer's disease risk: A meta-analysis. *Med Sci Monit.* 2015; 21: 1408-13.

134. Lee KU, Lee JH, Lee DY, et al. The effect of choline acetyltransferase genotype on donepezil treatment response in patients with Alzheimer's disease. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2015; 13(2): 168-73.
135. Paroni G, Seripa D, Fontana A, et al. FOXO1 locus and acetylcholinesterase inhibitors in elderly patients with Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 1783-91.
136. Weng PH, Chen JH, Chen TF, et al. CHRNA7 polymorphisms and response to cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *PLoS One* 2013; 8(12): e84059.
137. Waring JF, Tang Q, Robieson WZ, et al. APOE-4 Carrier Status and Donepezil Response in Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2015; 47(1): 137-48.
138. Raschetti R, Maggini M, Sorrentino GC, et al. A cohort study of effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005; 61(5-6): 361-8.
139. Wattmo C, Wallin AK, Minthon L. Functional response to cholinesterase inhibitor therapy in a naturalistic Alzheimer's disease cohort. *BMC Neurol*. 2012; 12: 134.
140. Wattmo C, Wallin AK, Londos E, et al. Predictors of long-term cognitive outcome in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2011; 3(4): 23.
141. Sabbagh M, Cummings J, Christensen D, et al. Evaluating the cognitive effects of donepezil 23 mg/d in moderate and severe Alzheimer's disease: analysis of effects of baseline features on treatment response. *BMC Geriatr*. 2013; 13: 56.
142. Carcaillon L, Berrut G, Sellal F, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease patients with rapid cognitive decline in clinical practice: Interest of the Deco questionnaire. *J Nutr Health Aging* 2011; 15(5): 361-6.
143. Roselli F, Tartaglione B, Federico F, et al. Rate of MMSE score change in Alzheimer's disease: Influence of education and vascular risk factors. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009; 111(4): 327-30.
144. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002; 8(3): 448-60.
145. Stern Y. Cognitive Reserve and Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006; 20(2): 112-7.
146. Csernansky JG, Wang L, Miller JP, et al. Neuroanatomical predictors of response to donepezil therapy in patients with dementia. *Arch Neurol*. 2005; 62(11): 1718-22.
147. Shimada A, Hashimoto H, Kawabe J, et al. Evaluation of therapeutic response to donepezil by positron emission tomography. *Osaka City Med J*. 2011; 57(1): 11-9.

148. Saumier D, Murtha S, Bergman H, et al. Cognitive predictors of donepezil therapy response in Alzheimer disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007; 24(1): 28-35.
149. Hodges JR. Alzheimer's centennial legacy: origins, landmarks and the current status of knowledge concerning cognitive aspects. *Brain* 2006; 129(Pt11): 2811-22.
150. Gold CA, Budson AE. Memory loss in Alzheimer's disease: implications for development of therapeutics. *Expert Rev Neurother*. 2008; 8(12): 1879-91.
151. Dickerson B, Alireza A. Dementia Comprehensive Principles and Practice. In: Budson AE. *Memory systems in Dementia*. Oxford 2014; 108-25.
152. Andrew E, Kowall B, Kowall NW. The Handbook of Alzheimer Disease and other dementias. In: Mandell AM, Green RC. *Alzheimer's disease*. Wiley-Blackwell, 2011; 3-91.
153. Bouchacourt F, Buschman TJ. A Flexible Model of Working Memory. *Neuron* 2019; 103(1): 147-60.
154. Huntley JD, Howard RJ. Working memory in early Alzheimer's disease: a neuropsychological review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; 25(2): 121-32.
155. Huntley J, Bor D, Hampshire A, et al. Working memory task performance and chunking in early Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* 2011; 198(5): 398-403.
156. Perry RJ, Hodges JR. Attention and executive deficits in Alzheimer's disease A critical review. *Brain* 1999; 122(Pt3): 383-404.
157. Malhotra PA. Impairments of attention in Alzheimer's disease. *Curr Opin Psychol*. 2019; 29: 41-8.
158. Huntley JD, Hampshire A, Bor D, et al. The importance of sustained attention in early Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2017; 32(8): 860-7.
159. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975; 12(3): 189-98.
160. Schultz-Larsen K, Kreiner S, Lomholt RK. Mini-Mental Status Examination: Mixed Rasch model item analysis derived two different cognitive dimensions of the MMSE. *J Clin Epidemiol*. 2007; 60(3): 268-79.
161. Vertesi A, Lever JA, Molloy DW, et al. Standardized Mini-Mental State Examination. Use and interpretation. *Can Fam Physician* 2001; 47: 2018-23.

162. Bravo G, Hébert R. Age- and education-specific reference values for the Mini-Mental and modified Mini-Mental State Examinations derived from a non-demented elderly population. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997; 12(10): 1008-18.
163. Kahle-Wroblewski K, Corrada MM, Li B, et al. Sensitivity and Specificity of the Mini-Mental State Examination for Identifying Dementia in the Oldest-Old: The 90+ Study. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55(2): 284-9.
164. Teng EL, Chui HC. The Modified Mini-Mental State (3M) examination. *J Clin Psychiatry* 1987; 48(8): 314-8.
165. Galasko D, Klauber MR, Hofstetter CR. The Mini-Mental State Examination in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol.* 1990; 47(1): 49-52.
166. Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, et al. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21(11): 1078-85.
167. Rotomskis A, Margevičiūtė R, Germanavičius A, ir kiti. Taisyto Adenbruko kognityvinio tyrimo validizacija frontotemporalinės demencijos ir Alzheimerio ligos diferencinei diagnostikai lietuviškai kalbančioje populiacijoje. *Neurologijos seminarai* 2014; 18(62): 262-66.
168. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53(4): 695-9.
169. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984; 141(11): 1356-64.
170. Alzheimerio ligos įvertinimo skalė (ADAS). *Neurologijos seminarai* 2000; 2(10): 21-38.
171. Collie A, Darekar A, Weissgerber G, et al. Cognitive testing in early-phase clinical trials: development of a rapid computerized test battery and application in a simulated Phase I study. *Contemp Clin Trials.* 2007; 28(4): 391-400.
172. Egerházi A, Berecz R, Bartók E, et al. Automated Neuropsychological Test Battery (CANTAB) in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31(3): 746-51.
173. Wild K, Howieson D, Webbe F, et al. The status of computerized cognitive testing in aging: A systematic review. *Alzheimers Dement.* 2008; 4(6): 428-37.

174. Giedraitienė N, Kaubrys G. Distinctive Pattern of Cognitive Disorders During Multiple Sclerosis Relapse and Recovery Based on Computerized CANTAB Tests. *Front Neurol.* 2019; 10: 572.
175. Liutkienė J, Margevičiūtė R, Kaubrys G, ir kiti. Kognityvinių funkcijų vertinimas automatizuota kognityvinių testų baterija CANTABeclipse. *Neurologijos seminarai 2011*; 15(48): 119-27.
176. Kaladytė Lokominienė R, Budrys V, Jatužis D. Ankstyva Parkinsono liga be demencijos sergančių asmenų dėmesys remiantis kompiuterizuoto pasirinkimo reakcijos laiko testo rezultatais. *Gerontologija* 2013; 14(4): 205-17.
177. Kuzmickienė J, Kaubrys G, Trumpauskaitė V, ir kiti. Dėmesys ir darbinė atmintis sergant Alzheimerio liga, remiantis kompiuterizuotų kognityvinių testų rezultatais. *Neurologijos seminarai 2010*; 14(46): 242-9.
178. Kuzmickienė J, Kaubrys G, Susekaitė E, ir kiti. Frontalinės planavimo ir sprendimo funkcijos sergant Alzheimerio liga, remiantis kompiuterizuotų kognityvinių testų rezultatais. *Neurologijos seminarai 2010*; 14(3): 167-77.
179. Stefano GB, Kream RM. Personalized- and one- medicine: bioinformatics foundation in health and its economic feasibility. *Med Sci Monit.* 2015; 21: 201-4.
180. Fowler KS, Saling MM, Conway EL, et al. Computerized neuropsychological test in the early detection of dementia: prospective findings. *J Int Neuropsychol Soc.* 1997; 3(2): 139-46.
181. Fowler KS, Saling MM, Conway EL, et al. Paired associate performance in the early detection of DAT. *J Int Neuropsychol Soc.* 2002; 8(1): 58-71.
182. Gould RL, Brown RG, Owen AM, et al. Functional neuroanatomy of successful Paired Associate Learning in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2005; 162(11): 2049-60.
183. Jakala P, Sirvio J, Riekkinen M, et al. Guanfacine and clonidine, alpha 2-agonists, improve paired associates learning, but not delayed matching to sample, in humans. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20(2): 119-30.
184. Pietrzak RH, Maruff P, Snyder PJ. Methodological improvements in quantifying cognitive change in clinical trials: an example with single-dose administration of donepezil. *J Nutr Health Aging* 2009; 13(3): 268-73.
185. Snyder PJ, Bednar MM, Cromer JR, et al. Reversal of scopolamine-induced deficits with a single dose of donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor. *Alzheimers Dement.* 2005; 1(2): 126-35.

186. Pietrzak RH, Maruff P, Mayes LC, et al. An examination of the construct validity and factor structure of the Groton Maze Learning Test, a new measure of spatial working memory, learning efficiency, and error monitoring. *Arch Clin Neuropsychol* 2008; 23(4): 433-45.
187. Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, et al. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol*. 1975; 32(9): 632-7.
188. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale. *J Psychiatr Res*. 1983; 17(1): 37-49.
189. Husain M, Mehta MA. Cognitive enhancement by drugs in health and disease. *Trends Cogn Sci*. 2011; 15(1): 28-36.
190. Risacher SL, Wang Y, Wishart HA, et al. Cholinergic enhancement of brain activation in mild cognitive impairment during episodic memory encoding. *Front Psychiatry* 2013; 4: 105.
191. Foldi NS, White REC, Schaefer LA. Detecting effects of donepezil on visual selective attention using signal detection parameters in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20(5): 485-8.
192. Grön G, Kirstein M, Thielscher A, et al. Cholinergic enhancement of episodic memory in healthy young adults. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005; 182(1): 170-9.
193. FitzGerald DB, Crucian GP, Mielke JB, et al. Effects of donepezil on verbal memory after semantic processing in healthy older adults. *Cogn Behav Neurol*. 2008; 21(2): 57-64.
194. Chuah LYM, Chong DL, Chen AK, et al. Donepezil Improves Episodic Memory in Young Individuals Vulnerable to the Effects of Sleep Deprivation. *Sleep* 2009; 32(8): 999-1010.
195. Marques-Costa C, Almiro PA, Simões MR. Computerized Cognitive Tests (CCT) in elderly: A psychometric review. *European Review of Applied Psychology* 2018; 68(2): 61-8.
196. De Oliveira MO, Brucki SMD. Computerized Neurocognitive Test (CNT) in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Neuropsychol* 2014; 8(2): 112-16.
197. Buckley RF, Sparks KP, Papp KV, et al. Computerized Cognitive Testing for Use in Clinical Trials: A Comparison of the NIH Toolbox and Cogstate C3 Batteries. *J Prev Alzheimers Dis*. 2017; 4(1): 3-11.
198. Chen KCh, Weng ChY, Hsiao S, et al. Cognitive decline and slower reaction time in elderly individuals with mild cognitive impairment. *Psychogeriatrics* 2017; 17(6): 364-70.

199. Levinoff EJ, Saumier D, Chertkow H. Focused attention deficits in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Brain Cogn.* 2005; 57(2): 127-30.
200. Jukkila J, Oja S, Laine M, et al. Applicability of the CANTAB-PAL computerized memory test in identifying amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012; 34(2): 83-9.
201. Aslam RW, Bates V, Dundar Y, et al. A systematic review of the diagnostic accuracy of automated tests for cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2018; 33(4): 561-75.
202. Juncos-Rabadán O, Facal D, Pereiro AX, et al. Visual memory profiling with CANTAB in mild cognitive impairment (MCI) subtypes. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014; 29(10): 1040-8.
203. Blackwell AD, Sahakian BJ, Vesey R, et al. Detecting dementia: novel neuropsychological markers of preclinical Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2004; 17(1-2): 42-8.
204. Rogers SL, Friedhoff LT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of donepezil HCl following single oral doses. *Br J Clin Pharmacol.* 1998; 46(1): 1-6.
205. Persson CM, Wallin AK, Levander S, et al. Changes in cognitive domains during three years in patients with Alzheimer's disease treated with donepezil. *BMC Neurology* 2009; 9: 7.
206. CANTABclipse Test Administration Guide. Manual version 3.0.0. Cambridge Cognition Limited, 2006.
207. Twamley EW, Ropacki SA, Bondi MW. Neuropsychological and neuroimaging changes in preclinical Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 2006; 12(5): 707-35.
208. Stopford ChL, Thompson JC, Neary D, et al. Working memory, attention, and executive function in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Cortex* 2012; 48(4): 429-46.
209. De Luca CR, Wood SJ, Anderson V, et al. Normative data from the CANTAB. I: development of executive function over the lifespan. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2003; 25(20): 242-54.
210. Mendez MF. Early-onset Alzheimer's disease: nonamnesic subtypes and type 2 AD. *Arch Med Res.* 2012; 43(8): 677-85.
211. Lopez OL, Dekosky ST. Clinical symptoms in Alzheimer's disease. *Handb of Clin Neurol* 2008; 89: 207-16.
212. Pfitzenmeyer P, Mourey F, Manckoundia P, et al. A 4-year follow-up of very old patients presenting with frontal-subcortical dysfunction

- compared with Alzheimer's disease patients. *Gerontology* 2005; 51(1): 62-5.
213. Vidoni ED, Honea RA, Burns JM. Neural correlates of impaired functional independence in early Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2010; 19(2): 517-27.
214. Pereira FS, Yassuda MS, Oliveira AM, et al. Executive dysfunction correlates with impaired functional status in older adults with varying degrees of cognitive impairment. *Int Psychogeriatr.* 2008; 20(6): 1104-15.
215. Arnaiz E, Almkvist O. Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2003; 179: 34-41.
216. Baudic S, Barba GD, Thibaudet MC, et al. Executive function deficits in early Alzheimer's disease and their relations with episodic memory. *Arch Clin Neuropsychol.* 2006; 21(1): 15-21.
217. Bhutani G, Montaldi D, Brooks D, et al. A neuropsychological investigation into frontal lobe involvement in dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychology* 1992; 6: 211-24.
218. Lafleche G, Albert M. Executive function deficits in early Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 1995; 9(3): 313-20.
219. Logie R, Cocchini G, Della Sala S, et al. Is there a specific executive capacity for dual task coordination? Evidence from Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 2004; 18(3): 504-13.
220. Broks P, Lines C, Atchison L, et al. Neuropsychological investigation of anterior and posterior cortical function in early probable Alzheimer's disease. *Behav Neurol.* 1996; 9(3): 135-48.
221. Pillon B, Dubois B, Lhermitte F, et al. Heterogeneity of cognitive impairment in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. *Neurology* 1986; 36(9): 1179-85.
222. Kuzmickienė J, Kaubrys G. Executive dysfunction in mild dementia of the Alzheimer type. *Med Sci Monit.* 2016; 22: 3605-13.
223. Gorus E, De Raedt R, Lambert M, et al. Reaction Times and Performance Variability in Normal Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2008; 21(3): 204-18.
224. Amieva H, Rouch-Leroyer I, Letenneur L, et al. Cognitive Slowing and Learning of Target Detection Skills in Pre-Demented Subjects. *Brain Cogn.* 2004; 54(3): 212-4.
225. Ferris S, Crook T, Sathananthan G, et al. Reaction time as a diagnostic measure in senility. *J Am Geriatr Soc.* 1976; 24(12): 529-33.

226. Pirozzolo FJ, Christensen KJ, Ogle KM, et al. Simple and choice reaction time in dementia: clinical implications. *Neurobiol Aging* 1981; 2(2): 113-7.
227. Nebes RD, Halligan EM, Rosen J, et al. Cognitive and motor slowing in Alzheimer's disease and geriatric depression. *J Int Neuropsychol Soc.* 1998; 4(5): 426-34.
228. Bailon O, Roussel M, Boucart M, et al. Psychomotor Slowing in Mild Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease and Lewy Body Dementia: Mechanisms and Diagnostic Value. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010; 29(5): 388-96.
229. Robbins TW, James M, Owen AM, et al. A study of performance on tests from the CANTAB battery sensitive to frontal lobe dysfunction in a large sample of normal volunteers: implications for theories of executive functioning and cognitive aging. *J Int Neuropsychol Soc.* 1998; 4(5): 474-90.
230. Soares FC, Galdino de Oliveira TC, Dias de Macedo LD. CANTAB object recognition and language tests to detect aging cognitive decline: an exploratory comparative study. *Clin Interventions in Aging* 2015; 10: 37-48.
231. Lowndes G, Savage G. Early Detection of Memory Impairment in Alzheimer's Disease: A Neurocognitive Perspective on Assessment. *Neuropsychol Rev.* 2007; 17(3): 193-202.
232. Pike KE, Rowe CC, Moss SA, et al. Memory profiling with paired associate learning in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy aging. *Neuropsychology* 2008; 22(6): 718-28.
233. Ahmed S, Mitchell J, Arnold R, et al. Predicting rapid clinical progression in amnesic mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008; 25(2): 170-7.
234. Seltzer B, Zolnouni P, Nunez M, et al. Efficacy of Donepezil in Early-Stage Alzheimer Disease A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Arch Neurol.* 2004; 61(12): 1852-6.
235. Salloway S, Ferris S, Kluger A, et al. Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment: A randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2004; 63(4): 651-7.
236. Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2012; 366(10): 893-903.
237. Di Santoa SG, Prinellie F, Adornic F, et al. A Meta-Analysis of the Efficacy of Donepezil, Rivastigmine, Galantamine and Memantine in

- Relation to Severity of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2013; 35(2): 349-61.
238. Homma A, Takeda M, Imai Y, et al. Clinical Efficacy and Safety of Donepezil on Cognitive and Global Function in Patients with Alzheimer's Disease A 24-Week, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2000; 11(6): 299-313.
239. Winblad B, Engedal K, Soininen H, et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001; 57(3): 489-95.
240. Johannsen P, Salmon E, Hampel H, et al. Assessing Therapeutic Efficacy in a Progressive Disease A Study of Donepezil in Alzheimer's Disease. *CNS Drugs* 2006; 20 (4): 311-25.
241. Christensen H, Griffiths K, Mackinnon A, et al. A quantitative review of cognitive deficits in depression and Alzheimer-type dementia. *J Int Neuropsychol Soc.* 1997; 3(6): 631-51.
242. Hart RP, Kwentus JA, Wad JB, et al. Digit Symbol Performance in Mild Dementia and Depression. *J Consult Clin Psychol.* 1987; 55(2): 236-8.
243. Soldan A, Pettigrew C, Qing C, et al. Cognitive Reserve and Long-Term Change in Cognition in Aging and Preclinical Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 2017; 60: 164-172.
244. Sole-Padulles C, Bartres-Faz D, Junque C, et al. Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2009; 30(7): 1114-24.
245. Loenhoud AC, van der Flier WM, Wink AM, et al. Cognitive Reserve and Clinical Progression in Alzheimer Disease: A Paradoxical Relationship. *Neurology* 2019; 93(4): e334-e346.
246. Menardi A, Pascual-Leone A, Fried PJ, et al. The Role of Cognitive Reserve in Alzheimer's Disease and Aging: A Multi-Modal Imaging Review. *J Alzheimers Dis* 2018; 66(4): 1341-62.
247. Mahley RW. Apolipoprotein E: from cardiovascular disease to neurodegenerative disorders *J Mol Med (Berl)* 2016; 94(7): 739-46.
248. Sando SB, Melquist S, Cannon A, et al. APOE ϵ 4 lowers age at onset and is a high risk factor for Alzheimer's disease; A case control study from central Norway. *BMC Neurol.* 2008; 8: 9.
249. Davidson Y, Gibbons L, Pritchard A, et al. Apolipoprotein E epsilon4 Allele Frequency and Age at Onset of Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007; 23(1): 60-6.

250. Bizzarro A, Marra C, Acciarri A, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 Allele Differentiates the Clinical Response to Donepezil in Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005; 20(4): 254-61.
251. Beyer K, Lao JI, Latorre P, et al. Age at Onset: An Essential Variable for the Definition of Genetic Risk Factors for Sporadic Alzheimer's Disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2005; 1057: 260-78.
252. Miranda L, Gomes KB, Tito PAL, et al. Clinical Response to Donepezil in Mild and Moderate Dementia: Relationship to Drug Plasma Concentration and CYP2D6 and APOE Genetic Polymorphisms. *J Alzheimers Dis*. 2017; 55(2): 539-49.
253. Weng PH, Chen JH, Chen TF, et al. CHRNA7 Polymorphisms and Response to Cholinesterase Inhibitors in Alzheimer's Disease. *PLoS One* 2013; 8(12): e84059.
254. Paçhalska M, Bidzan L, Bidzan M, et al. Vascular factors and cognitive dysfunction in Alzheimer disease. *Med Sci Monit*. 2015; 21: 3483-9.
255. Wang F, Guo X, Shen X, et al. Vascular dysfunction associated with type 2 diabetes and Alzheimer's disease: A potential etiological linkage. *Med Sci Monit Basic Res*. 2014; 20: 118-29.
256. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* 2010; 9(11): 1118-27.
257. Park JH, Park H, Sohn SW, et al. Memory Performance on the Story Recall Test and Prediction of Cognitive Dysfunction Progression in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Dementia. *Geriatr Gerontol Int*. 2017; 17(10): 1603-09.
258. Meyer SRA, Boelaarts L, Lindeboom J, et al. Episodic Recognition Memory Based on Incidental Learning of Visual Associations Is Largely Preserved Compared to Recall in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer's Disease. *Appl Neuropsychol Adult* 2019; 22: 1-9.

10. DISERTACIJOS TEMA PASKELBTI DARBAI, KONFERENCIJŲ PRANEŠIMAI, STRAIPSNIAI KITOMIS TEMOMIS

DISERTACIJOS TEMA PASKELBTŲ STRAIPSNIŲ SĄRAŠAS

1. **Kuzmickienė J.**, Kaubrys G. Cognitive Results of CANTAB Tests and Their Change Due to the First Dose of Donepezil May Predict Treatment Efficacy in Alzheimer Disease. *Med Sci Monit.* 2015 Dec 14;21: 3887-99. DOI: 10.12659/msm.896327. Straipsnis **CA Web of Science sąrašo žurnale su citavimo indeksu.**

2. **Kuzmickienė J.**, Kaubrys G. Selective Ability of Some CANTAB Battery Test Measures to Detect Cognitive Response to a Single Dose of Donepezil in Alzheimer Disease. *Med Sci Monit.* 2015 Aug 31;21: 2572-82. DOI: 10.12659/MSM.895381. Straipsnis **CA Web of Science sąrašo žurnale su citavimo indeksu.**

3. **Kuzmickienė J.**, Kaubrys G. Specific Features of Executive Dysfunction in Alzheimer-Type Mild Dementia Based on Computerized Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) Test Results. *Med Sci Monit.* 2016 Oct 08; 22: 3605-3613. DOI: 10.12659/msm.900992. Straipsnis **CA Web of Science sąrašo žurnale su citavimo indeksu.**

DISERTACIJOS TEMA PRISTATYTI PRANEŠIMAI TARPTAUTINĖSE KONFERENCIJOSE

1. **Kuzmickienė J.**, Kaubrys G. „Demographic, clinical, and cognitive predictors of the response of Alzheimer’s disease to treatment with Donepezil“. The 4th International Conference Evolutionary Medicine: Health And Diseases In Changing Environment. 2018 m. birželio 5-10 d. Vilnius, Lietuva.

2. **Kuzmickienė J.**, Kaubrys G. „The baseline scores of the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery as cognitive predictors of Donepezil treatment efficacy in Alzheimer’s disease“. The 9th Baltic Congress of Neurology, BALCONE. 2018 m. rugsėjo 6-8 d., Kaunas, Lietuva.

DISERTACIJOS TEMA PRISTATYTI PRANEŠIMAI MOKSLINĖSE KONFERENCIJOSE

1. **Kuzmickienė J**, Kaubrys G. Alzheimerio ligos progresavimo ir gydymo efektyvumo sąsajos su kognityviniu fenotipu ir demografiniais rodikliais. 2016 m. spalio 7 d., Vilnius, Lietuva

STRAIPSNIAI IR PRANEŠIMAI KITOMIS TEMOMIS

1. Bingelytė I, **Kuzmickienė J**, Dlugauskas E. Neuropsichiatrinė hipofizės adenomas ir ekstrapontinės mielinolizės išraiška: atvejo analizė. Neurologijos seminarai 2016; 20(68): 112-115.

2. Regelskytė V, Pakulaitė G, Audronytė E, **Kuzmickienė J**, Kaubrys G. Spalvų įvardijimas, atsiminimas ir asociacijos su emocijomis, sergant Alzheimerio liga. Neurologijos seminarai 2014; 18(61): 181-188.

3. Budrys V, Kaubrys G, Petroška D, **Kuzmickienė J**, Mameniškienė R, Balčytytė R. Creutzfeldt-Jakob liga: literatūros apžvalga ir keturi patomorfologiškai patvirtinti klinikiniai atvejai Lietuvoje. Neurologijos seminarai 2014; 18(61): 173-180.

4. **Kuzmickienė J**, Kaubrys G, Budrys V. Atipinės eigos greitai progresuojanti normalaus spaudimo hidrocefalija: klinikinis atvejis. Neurologijos seminarai 2014; 18(59): 55-60.

5. Audronytė E, Pakulaitė G, Regelskytė V, **Kuzmickienė J**, Kaubrys G. Optinių iliuzijų ir kitų regimojo suvokimo užduočių atlikimas, sergant Alzheimerio liga. Neurologijos seminarai 2013; 17(58): 260-269.

6. Margevičiūtė R, Bagdonas A, Butkus K, **Kuzmickienė J**, Vaitkevičius A, Kaubrys G, Bak TH. Adenbruko kognityvinio tyrimo metodikos – taisytos adaptacija lietuviškai kalbantiems gyventojams (ACE-R^{LT}). Neurologijos seminarai 2013; 17(55): 29-36.

11. PRIEDAI

1 priedas

Hačinskio išemijos indeksas*

Požymis	Vertinimas (balais)
Staigi pradžia	2
„Laiptinis“ blogėjimas	1
Svyruojanti eiga	2
Naktinis suglumimas	1
Santykinai išlikusi asmenybė	1
Depresija	1
Somatiniai nusiskundimai	1
Emocijų nevaldymas	1
Hipertenzija anamnezėje	1
Insultas anamnezėje	2
Su liga susijusi išreikšta aterosklerozė	1
Židininiai neurologiniai simptomai	2
Židininiai neurologiniai požymiai	2
Iš viso	Daugiausia 18

Vertinimas:

< 4 – Alzheimerio liga

5–6 – mišrios etiologijos demencija

>7 – kraujagyslinė demencija

* Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, et al. Cerebral blood flow in dementia. Arch Neurol 1975; 32: 632-637.

2 priedas

Yesavage geriatrinė depresijos skalė (GDS)

Pasirinkite atsakymą, kuris tiksliausiai atspindi jūsų praėjusios savaitės savijautą.

- | | |
|---|-----------|
| 1. Ar esate patenkintas savo gyvenimu? | TAIP / NE |
| 2. Ar apleidote daugelį savo pomėgių ir darbų? | TAIP / NE |
| 3. Ar jaučiate, kad jūsų gyvenimas tuščias? | TAIP / NE |
| 4. Ar dažnai nuobodžiaujate? | TAIP / NE |
| 5. Ar su viltimi žiūrite į ateitį? | TAIP / NE |
| 6. Ar jus trikdo įkyrios mintys, kurių negalite atsikratyti? | TAIP / NE |
| 7. Ar dažnai esate geros nuotaikos? | TAIP / NE |
| 8. Ar bijote, kad jums gali atsitikti kas nors blogo? | TAIP / NE |
| 9. Ar paprastai jūs jaučiatės laimingas? | TAIP / NE |
| 10. Ar dažnai jaučiatės bejėgis? | TAIP / NE |
| 11. Ar dažnai nenurimstate, nenustygstate vietoje? | TAIP / NE |
| 12. Jums labiau patinka būti namuose, nei kur nors eiti ir imtis naujų darbų? | TAIP / NE |
| 13. Ar dažnai nerimaujate dėl ateities? | TAIP / NE |
| 14. Ar jums atrodo, kad jūsų atmintis prastesnė nei kitų žmonių? | TAIP / NE |
| 15. Ar jums atrodo, kad gyventi dabar puiku? | TAIP / NE |
| 16. Ar dažnai jaučiatės liūdnas ir nusiminęs? | TAIP / NE |
| 17. Ar šiuo metu jaučiatės bevertis? | TAIP / NE |
| 18. Ar labai krentatės dėl praeities? | TAIP / NE |
| 19. Ar gyvenimas jums atrodo labai įdomus? | TAIP / NE |
| 20. Ar sunku pradėti naujus darbus? | TAIP / NE |
| 21. Ar jaučiatės kupinas energijos? | TAIP / NE |
| 22. Ar jaučiate, kad jūsų padėtis beviltiška? | TAIP / NE |
| 23. Ar manote, kad daugeliui žmonių sekasi geriau nei jums? | TAIP / NE |
| 24. Ar dažnai nuliūstate dėl menkniekių? | TAIP / NE |
| 25. Ar lengvai susigraudinate? | TAIP / NE |
| 26. Ar jums sunku susikaupti? | TAIP / NE |
| 27. Ar jums malonu keltis rytais? | TAIP / NE |
| 28. Ar vengiate draugijos? | TAIP / NE |
| 29. Ar lengvai apsisprendžiate? | TAIP / NE |
| 30. Ar jūsų protas kaip visada aiškus? | TAIP / NE |

Iš viso (sudėti paryškintus atsakymus): _____

Paryškinti atsakymai rodo depresiją.

0–9 – normali nuotaika

10–9 – lengva depresija

20–30 – sunki depresija

3 priedas

Protinės būklės mini tyrimas, MMSE (angl. *Mini Mental State Examination*)

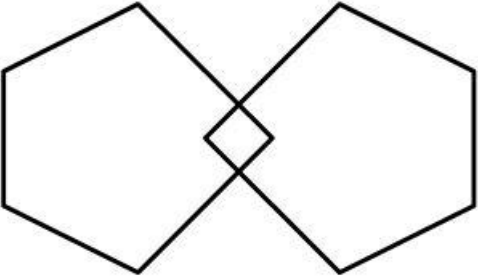
Tiriamąjį asmens inicialai _____
Amžius _____ Išsilavinimas _____
Tyrė _____

Elkitės su ligoniu pagarbiai, paskatinkite.

Paklauskite:

Ar turite problemų su atmintimi? Taip Ne
Ar galiu užduoti keletą klausimų apie Jūsų atmintį Taip Ne

Vertinimas	Klausimas
5 ()	<i>Orientacija laike</i> <i>Paklauskite:</i> Kurie dabar metai? _____(1) Koks metų laikas? _____(1) Kuris mėnuo? _____(1) Kuri mėnesio diena? _____(1) Kuri šiandien savaitės diena? _____(1)
5 ()	<i>Orientacija vietoje</i> <i>Paklauskite:</i> Kur mes esame? Kurioje valstybėje? _____(1) Kokiam mieste? _____(1) Kokiam miesto rajone (gatvėje)? _____(1) Kokiam pastate? _____(1) Kuriam pastato aukšte? _____(1)
3 ()	<i>Trijų žodžių registracija</i> <i>Užduotis:</i> Atidžiai klauskite. Aš pasakysiu tris žodžius. Jūs pakartokite juos, kai aš baigsiu. Ar supratote? Pradedu. ARKLYS (palaukite sekundę), LITAS (palaukite sekundę), OBUOLYS (palaukite sekundę). Kokius žodžius aš pasakiau? _____(1) _____(1) _____(1) Vienas balas už kiekvieną teisingą atsakymą. Kartoti, kol ligonis išmoks visus žodžius.
5 ()	<i>Dėmesio ir skaičiavimo testas. Septynetukai</i> <i>Užduotis:</i> Iš 100 atimkite 7, iš liekanos vėl atimkite 7 ir tęskite, kol pasakysiu „užteks“. Kiek bus iš 100 atėmus septynis? _____(1) Tęskite _____(1) _____(1) _____(1) _____(1)
3 ()	<i>Trijų žodžių atsiminimas</i> <i>Užduotis:</i> Pakartokite tris žodžius, kuriuos prašiau prisiminti.

	Vienas taškas už kiekvieną teisingą atsakymą: _____(1) _____ (1) _____(1)
2 ()	Įvardijimas Paklauskite: Kas tai? (parodykite pieštuką)____(1) Kas tai? (parodykite laikrodį)____(1)
1 ()	Pakartojimas Užduotis: Pakartokite, prašau, ką aš pasakysiu. Pasiruošęs? „Be taip, ne ar dar“ Dabar jūs pakartokite _____(1)
3 ()	Supratimas Užduotis: Atidžiai klausykite, nes aš paprašysiu jūsų kai ką padaryti. Paimkite popieriaus lapą į dešinę ranką __ (1), perlenkite jį pusiau __ (1) ir padėkite ant grindų _____ (1)
1 ()	Skaitymas Tyliai perskaitykite ir padarykite, kas parašyta _____(1)
1 ()	Rašymas Užduotis: Parašykite sakinį. <i>Jeigu ligonis neatsako, pasakykite:</i> Parašykite apie orą _____ (1)
1 ()	Piešimas Užduotis: Nukopijuokite šį piešinį. 

Iš viso:

Vertinimas:

0–10 – sunkus kognityvinis sutrikimas

11–19 – vidutinis kognityvinis sutrikimas

20–24 – lengvas kognityvinis sutrikimas

© 1979, 1998 MiniMental LLC

Lietuviškas vertimas © 2000 Lietuvos biologinės psichiatrijos draugija

UŽRAŠAMS

UŽRAŠAMS

Vilniaus universiteto leidykla
Saulėtekio al. 9, III rūmai, LT-10222 Vilnius
El. p.: info@leidykla.vu.lt, www.leidykla.vu.lt
Tiražas 20 egz.