

Ocena neuropsychologiczna w diagnostyce i różnicowaniu otępienia czołowo-skroniowego

Neuropsychological assessment in the diagnosis and differential diagnosis of fronto-temporal dementia

Alina Borkowska^{1,2}, Tomasz Sobów³

¹Zakład Neuropsychologii Klinicznej, Akademia Medyczna w Bydgoszczy

²Zakład Psychologii Lekarskiej, Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

³Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Neurologia i Neurochirurgia Polska 2005; 39, 6: 466–475

Streszczenie

Kliniczne rozpoznanie otępienia czołowo-skroniowego (ang. *frontotemporal dementia*, FTD) i jego rzadkich wariantów z dominującym deficytem językowym (otępienia semantycznego i pierwotnej postępującej afazji) ma istotne znaczenie ze względu na odrębne, zwłaszcza w porównaniu z otępieniem w chorobie Alzheimera, postępowanie terapeutyczne (inhibitory cholinesterazy są w FTD nieskuteczne, a memantina nie była badana). W różnicowaniu FTD, poza badaniem neurologicznym i psychiatrycznym oraz neuroobrazowaniem, istotną rolę pełni ocena neuropsychologiczna. W pracy przedstawiono charakterystykę obserwowanych w FTD deficytów funkcji poznawczych, takich jak uwaga, pamięć, funkcje językowe i wzrokowo-przestrzenne oraz opisano najczęściej stosowane narzędzia (testy) do ich oceny. Zwrócono uwagę na możliwości wykorzystania diagnostyki neuropsychologicznej w różnicowaniu FTD z chorobą Alzheimera, otępieniem naczyniopochodnym oraz innymi otępieniami.

Słowa kluczowe: otępienie czołowo-skroniowe, diagnostyka, różnicowanie, testy neuropsychologiczne.

Abstract

Clinical diagnosis of fronto-temporal dementia (FTD) and its rare variants (semantic dementia and primary progressive aphasia) represents a special challenge bearing in mind its difficulties and is important due to therapeutic differences with the most common Alzheimer's dementia. Of note, cholinesterase inhibitors commonly prescribed in Alzheimer's disease are not effective in FTD and a novel drug, memantine, has not been evaluated as yet. Neuropsychological evaluation is an important add-on to neurological, psychiatric and neuroimaging assessments in the clinical diagnosis of FTD. In this paper, we have described characteristics of neuropsychological deficits observed in FTD (such as attention, language, visuospatial and memory impairments) as well as tools used (tests) in clinical practice. Special attention is paid to the utility of neuropsychological examination in the differential diagnosis of FTD versus Alzheimer's disease, vascular dementia and other, less common forms of dementia.

Key words: fronto-temporal dementia, diagnosis, differential diagnosis, neuropsychological tests.

Adres do korespondencji: dr n. med. Tomasz Sobów, Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, e-mail: tmsobow@csk.am.lodz.pl

Pracę otrzymano: 5.04.2004; przyjęto do druku: 10.08.2005

Załączniki 1–4 są dostępne na stronie internetowej czasopisma: www.neurologia.termedia.pl

Wstęp

Badanie neuropsychologiczne pełni istotną rolę w diagnostyce otępień, gdyż poprzez właściwą ocenę wybiórczych deficytów poznawczych może przyczynić się do wykrycia choroby w bardzo wczesnej fazie, a poprzez ocenę wzorca zaburzeń poznawczych pozwala również wnioskować o możliwej przyczynie otępienia.

W ocenie chorych z podejrzeniem otępienia czołowo-skroniowego (FTD) istotną rolę pełnią testy do szczegółowego badania funkcji płata czołowego, pozwalające na ocenę zdolności do myślenia abstrakcyjnego, planowania oraz rozwiązywania problemów, sprawności pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych, które są z kolei podstawą procesów związanych z plastycznością psychiczną. Procesy te pozwalają na sprawną analizę sytuacji i oceny znaczenia bieżących informacji, zmianę kryteriów reakcji, gdy zachodzi taka potrzeba, są także najważniejszymi funkcjami umożliwiającymi adaptację do zmieniających się warunków otoczenia. U chorych z podejrzeniem FTD konieczna jest również dokładna ocena uwagi, zwłaszcza takich jej cech jak przerzutność, podzielność i selektywność.

Chorych z FTLD (ang. *frontotemporal lobar degeneration*) można zakwalifikować do jednego z trzech podstawowych podtypów klinicznych, w których dominują odrębne deficyty poznawcze: 1) FTD, 2) postępująca afazja z utratą płynności mowy (ang. *progressive nonfluent aphasia*) oraz 3) otępienie semantyczne.

Otępienie czołowo-skroniowe

Rozpoznanie jest często możliwe już na podstawie wywiadu: u chorych tych za charakterystyczne uważa się wcześniejsze występowanie zmian charakterologicznych i emocjonalnych oraz obserwowanych zaburzeń zachowania niż deficytów poznawczych (zwłaszcza w zakresie pamięci), obecności typowych zmian w badaniach neuroobrazowych i specyficznych wyników testów neuropsychologicznych.

Wyniki w testach do globalnej oceny funkcji poznawczych, takich jak *skala inteligencji Wechslera* (WAIS-R) czy *skala przesiewowa otępienia* (*Mini Mental State Examination*, MMSE) są zwykle we wczesnych fazach FTD prawidłowe, pomimo widocznych zmian w za-

chowaniu i funkcjonowaniu chorych [1,2]. Uważana za typową dla choroby Alzheimera różnica w wynikach WAIS IQ w podskali słownej i bezsłownej (wykonaniowej), u chorych z FTD nie jest obserwowana [3]. Według niektórych badaczy optymalnym globalnym narzędziem dla oceny chorych z FTD jest *skala oceny nasilenia otępienia Mattisa* (*Mattis Dementia Rating Scale*, MDRS), która uwzględnia zaburzenia poznawcze związane w uszkodzeniem struktur podkorowych [2].

We wczesnych fazach FTD nie stwierdza się zaburzeń dotyczących orientacji w czasie i miejscu, niezaburzona pozostaje także pamięć autobiograficzna. Na wynik testów badających pamięć wpływa korzystnie stosowanie podpowiedzi i testów opartych na zasadzie alternatywnych odpowiedzi wielokrotnego wyboru oraz pytań skonkretyzowanych [2]; obserwuje się zaburzenia wydobywania informacji z magazynów pamięci oraz jej organizacji, planowania i strategii rozwiązywania zadań, a nie odtwarzania informacji, jak w AD. Ponadto wykonanie zadań jest w znacznym stopniu związane z zaburzeniami uwagi, które decydują o zmienności wyników w testach do oceny pamięci u tego samego pacjenta [2,4].

Typowe dla FTD zaburzenia językowe można stwierdzić już we wczesnych stadiach choroby; obserwuje się redukcję mowy spontanicznej, subtelne przejawy afazji (zwykle semantycznej), stereotypowe wtrącanie zbędnych i nieniosących informacji słów, zaburzenia rozumienia mowy dotyczące skomplikowanych syntaktycznie zdań oraz zaburzenia fluencji słownej. Inne funkcje językowe, takie jak nazywanie czy czytanie pozostają zwykle niezaburzone [3,5].

W początkowych etapach rozwoju FTD nie obserwuje się istotnych klinicznie zaburzeń rozpoznawania wzrokowego i podstawowych procesów wzrokowo-przestrzennych. Typowe są natomiast trudności przy zadaniach polegających na kopiowaniu figur geometrycznych (np. *test złożonej figury złożonej Osterrietha-Reya*) czy układaniu wzorów z klocków. Prawdopodobnie trudności te są spowodowane deficytami w zakresie funkcji wykonawczych odpowiedzialnych za zdolności organizacji i planowania, a nie uszkodzeniem procesów wzrokowo-przestrzennych. Niektórzy autorzy zwracają uwagę na możliwość jednoczesnego występowania zaburzeń werbalnych oraz upośledzenia myślenia wzrokowo-przestrzennego i pamięci wzroko-

wej, które to dysfunkcje są wynikiem niemożności koordynacji złożonych procesów poznawczych [6]. Zaburzenia funkcji wykonawczych i uwagi znajdują odzwierciedlenie w słabszym wykonywaniu klasycznych testów czołowych (*test Stroopa* czy *Test Łączenia Punktów*), choć mogą one wypaść zaskakująco dobrze we wczesnych stadiach FTD. W tej fazie choroby testem w którym zauważa się znaczne odchylenia od normy jest *Test Sortowania Kart Wisconsin* (ang. *Wisconsin Card Sorting Test*, WCST), którego wykonanie przekracza możliwości chorych z bardziej zaawansowaną chorobą.

Otępienie semantyczne

W otępieniu semantycznym najwcześniej występującym deficytem są semantyczne zaburzenia języka, prowadzące do afazji z zachowaną płynnością mowy (tzw. *pustej mowy*). Chorzy mają trudności nie tylko z rozumieniem znaczenia słów i ich prawidłowym używaniem, ale także błędnie przypisują nazwy realnym obiektom lub ich obrazom. Jest to spowodowane rozdzieleniem znaczeń słów od obiektów i zjawisk opisywanych przez słowa. Zachowana poprawna płynność mowy powoduje, że wypowiedzi chorych, w których włączane są przypadkowe słowa, sprawiają wrażenie wypowiedzi bezsensownych określanych mianem *mowy pustej*. We wczesnych etapach choroby typowy jest natomiast brak istotnych zaburzeń pamięci, praktyki czy procesów wzrokowo-przestrzennych. Inne zaburzenia języka takie jak parafazje, a także zaburzenia percepcji wzrokowej bez innych zaburzeń wzrokowo-przestrzennych (wyrażające się np. w nierozpoznawaniu znanych twarzy) występują w późniejszych stadiach choroby [7,8]. Krytycyzm jest zwykle zachowany.

Pierwotna postępująca afazja (postępująca afazja z utratą płynności mowy)

Zaburzenia płynności mowy i parafazje fonemiczne są wczesnymi objawami tego podtypu FTL. Inne niż językowe zaburzenia poznawcze (dotyczące liczenia lub praktyki) spotyka się rzadko i mogą być one przejściowe. Prawdopodobieństwo prawidłowego rozpoznania przyżyciowego tego zespołu jest większe, gdy izolowany deficyt w zakresie funkcji językowych utrzymuje się dłużej niż 2 lata. Krytycyzm jest zwykle zachowany, co może powodować nawet nadmierne

skupianie się chorego na trudnościach z mówieniem. Może to ponadto wpływać niekorzystnie na wyniki badań testowych oraz jest często przyczyną pogorszenia codziennego funkcjonowania.

Ocena neuropsychologiczna chorych z dysfunkcją płata czołowego

W początkowej fazie FTD ważna jest ocena stopnia upośledzenia pamięci operacyjnej (ang. *working memory*) i funkcji wykonawczych, sprawności te bowiem ulegają osłabieniu najwcześniej i w znacznym stopniu pogarszają możliwości wykonania innych testów neuropsychologicznych; są one również bezpośrednio związane z wystąpieniem niektórych zaburzeń behawioralnych, takich jak sztywność zachowań, persewacje i brak możliwości dostosowania zachowania do sytuacji. Ponadto pamięć operacyjna stanowi istotny element całego systemu pamięci, co sprawia, że zaburzenia pamięci operacyjnej mają daleko idące konsekwencje dla całego systemu pamięci. Goldman-Rakic (2003) przedstawiła model organizacyjny pamięci, w którym zasadniczą rolę odgrywa pamięć operacyjna, koordynująca działanie całego systemu [9]. Pamięć operacyjna, dzięki jej funkcjonalnemu komponentowi, jakim są procesy *online*, umożliwia włączanie istotnych w danej chwili informacji, co jest niezbędne dla wydobycia informacji z pamięci długotrwałej, rozwiązywania problemów, czy planowania. Jest również poprzez to ściśle związana z pamięcią epizodyczną (autobiograficzną). Mechanizm neuronalny pamięci epizodycznej wymaga współdziałania ośrodków korowych (głównie kory przedczołowej) oraz hipokampa [9,10].

Korzystne jest więc przeprowadzenie u chorych z podejrzeniem FTD badania testem WCST, którego wykonanie polega na sortowaniu kart względem kart wzorcowych, zgodnie z przyjętym przez komputer kryterium. Osobie badanej prezentuje się cztery karty wzorcowe, na których znajduje się jeden czerwony trójkąt, dwie zielone gwiazdki, trzy żółte krzyże oraz cztery niebieskie koła. Następnie u dołu ekranu pojawiają się karty (maksymalnie 128 kart), które badany musi rozłożyć wg trzech możliwych kryteriów: koloru, kształtu lub liczby elementów. Rozkładania kart osoba badana dokonuje poprzez dotknięcie na monitorze komputera właściwej karty wzorcowej za pomocą pióra świetlnego. Komputer informuje badanego czy dobrze, czy też źle ułożył daną kartę. Zadanie to wymaga utrzymania w pamięci bezpośredniej informacji na te-

mat aktualnie przyjętego kryterium, potencjalnie możliwych wyborów oraz wykonania planu rozwiązania zadania. W przypadku poprawnego rozpoznania kryterium reakcji osobie badanej pozwala się na poprawne ułożenie kilku kart, po czym następuje zmiana zasady rozkładania kart, bez uprzedniej informacji. Po ułożeniu wszystkich 6 kategorii lub wykorzystaniu wszystkich 128 kart następuje zakończenie badania. Zadanie nie może być poprawnie wykonane, jeśli badany nie potrafi ocenić znaczenia nowych informacji, czy wyciągać wniosków z reakcji błędnych. Podobnie tendencja do perseweracji uniemożliwia zmianę zasady reagowania, nawet, gdy osoba badana widzi taką potrzebę. Brak możliwości oceny informacji bieżących oraz ich usystematyzowania wpływa z kolei na zdolność do zaplanowania kolejnych reakcji w tym teście.

Osoby z wczesnym etapem FTD prezentują już poważne zaburzenia funkcji wykonawczych. W WCST najczęściej obserwuje się u nich znaczne podwyższenie liczby błędów perseweracyjnych, a także nieperseweracyjnych (wynikających z zaburzeń uwagi i podatności chorego na dystrakcję), zmniejszenie liczby poprawnie ułożonych kategorii (rzadko chorzy układają więcej niż 2–3 kategorie). Stwierdza się również znacznie obniżony wskaźnik odpowiedzi zgodnych z koncepcją logiczną (w granicach 20% przy normie powyżej 75%), natomiast wskaźnik uczenia jest z reguły niemożliwy do oznaczenia. Wskazuje to na uszkodzenie funkcji grzbietowo-bocznych części płata czołowego powodujące ciężkie zaburzenia funkcji wykonawczych. W bardziej zaawansowanych stadiach choroby wykonanie WCST nie jest już możliwe.

We wczesnej fazie choroby można również przeprowadzić badanie wzrokowej pamięci operacyjnej *testem N-back*. Test polega na szybkiej prezentacji bodźców wzrokowych (liter, cyfr), po czym osoba badana musi rozpoznać, czy widziała dany sygnał w poprzedniej kolejce (2-back) lub trzy kolejki przedtem (3-back). Chorzy z wczesnym otępieniem mają poważne trudności w rozpoznaniu bodźców w wersji 2-back, natomiast wersja 3-back jest niewykonalna. Chorzy z bardziej nasilonymi zmianami w zakresie struktur podkorowych nie są zdolni do wykonania testu z uwagi na silne spowolnienie reakcji, a także zaburzenia uwagi. Często podczas prezentacji bodźców okazuje się, że chory żadnych bodźców nie zauważył.

Kolejnym testem wymagającym sprawnej pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych jest *Test Łączenia Punktów*. Służy on do oceny szybkości psychomotorycznej (część A: jak najszybsze połączenie linią ciągłą

punktów oznaczonych cyframi od 1 do 25, w kolejności numerycznej) i do oceny wzrokowo-przestrzennej pamięci operacyjnej (część B jak najszybsze połączenie linią ciągłą naprzemiennie cyfry z kolejnymi literami alfabetu, w porządku 1-A-2-B-3-C-4-D itd.). Rozwiązaniem testu jest czas mierzony w sekundach, uzyskany przez osobę badaną w fazie A, czas uzyskany w fazie B oraz różnica czasów B-A. Chorzy z FTD nie są w stanie poprawnie wykonać części B testu, ze względu na niemożność przemiennego wprowadzania i stosowania kryterium. Chorzy z większym stopniem uszkodzenia ośrodków podkorowych mają wyraźne trudności już w pierwszej części testu, w której uzyskują czasy znacznie przekraczające normy (powyżej 3 min przy normach wykonania dla osób starszych 45–60 sekund).

Test Stroopa (Stroop Color Word Interference Test) służy badaniu werbalnej pamięci operacyjnej. Składa się on z dwóch części: RCNb (*reading color names in black*) i NCWd (*naming color of word-different*). W fazie pierwszej zadaniem osoby badanej jest jak najszybsze przeczytanie 10 rzędów po 5 słów oznaczających nazwy kolorów napisanych czarnym drukiem na białej kartce. W drugiej części osoba badana musi, najszybciej jak potrafi, nazwać kolory druku poszczególnych słów, przy czym kolor druku słowa nie pokrywa się z kolorem, którego jest desygnałem. Wytwarza się tu specyficzną sytuację *provokacji perseweracji*, jaką jest wyuczenie jednego kryterium działania i konieczność przestawienia się na inne, podczas gdy poprzednie kryterium nadal jest przypominane. Rozwiązaniem testu jest czas uzyskany w fazie pierwszej i fazie drugiej oraz liczba błędów perseweracyjnych w fazie drugiej testu. Chorzy z FTD z reguły nie mają problemów z przeczytaniem nazw kolorów w pierwszej części testu. W zależności jednak od profilu zmian, wykonują to zadanie w różnym czasie. Chorzy z zaburzeniami zachowania o typie odhamowania wykonują test szybko i mniej dokładnie (np. skracają słowa, czytają jednym ciągiem nie robiąc przerw, czasami w jednej intonacji). Druga część testu jest najczęściej wykonana szybko i niepoprawnie, najczęściej jest to czytanie nazw, a nie nazywanie kolorów, a próby korekty przez badającego nie przynoszą efektów. Osoby ze znacznymi zmianami podkorowymi wykonują zadanie RCNb poprawnie, choć wolno, natomiast mają trudności z wykonaniem drugiej części testu, gdzie nie mogą przestawić się na nową zasadę reakcji. Widoczne są u nich próby kontroli wykonania zadania, a korekta osoby badającej (przypomnienie, iż chory ma nazywać kolory druku słów) poprawia wyniki. Natomiast chorzy z postępującą afazją z utratą płynności mowy obie części testu wykonują niepoprawnie,

przy czym lepiej sobie radzą z częścią pierwszą. W wykonaniu drugiej części testu, obok typowych dla wszystkich chorych błędów polegających na czytaniu nazw, a nie nazywaniu koloru druku słów, chorzy ci mają kłopot z właściwym nazwaniem koloru, starają się go opisać, pojawiają się intruzje słowne.

Inne metody stosowane do oceny funkcji czołowych to *Test Wieże Londyńskie* (ang. *Towers of London*), czy prosty test powtarzania cyfr wspak (lub literowania słowa wspak), wymagający utrzymania w pamięci operacyjnej ciągu cyfr oraz dokonania na nich operacji umysłowych angażujących funkcje wykonawcze. Do badania funkcji czołowych można też użyć testów naśladowania ciągów ruchów. Wymaga to od osoby badanej zapamiętania kolejnych ruchów, następnie skonstruowanie tzw. wyobrażeniowego planu wykonania zadania i w kolejnej fazie zastosowania planu wyobrażeniowego w realnej sytuacji. Takie zadania możliwe są do wykonania dzięki sprawnym funkcjom wykonawczym.

W badaniu funkcji czołowych używa się również testów badających rozumienie norm społecznych. Przy uszkodzeniach grzbietowo-bocznych części płata czołowego typowe jest nierozumienie norm, natomiast przy uszkodzeniach brzuszno-przyśrodkowych części płata czołowego obserwuje się poprawne rozumienie norm społecznych, pozostające jednakże w sprzeczności z obserwowanymi asocjalnymi zachowaniami chorych.

Zaburzenia uwagi

Rekomendowanym testem do badania procesów uwagi jest *Test Ciągłego Wykonywania* (ang. *Continuous Performance Test*, CPT), szczególnie jego wersja komputerowa A-X. Służy on do badania ciągłości i selektywności uwagi oraz czujności. Ocenia się tu zdolności osoby badanej do reakcji na istotne bodźce eksperymentalne lub na sekwencję takich bodźców i jednoczesną umiejętność ignorowania bodźców uprzednio określonych jako nieistotne. Bodźcami mogą być pojedyncze określone bodźce (np. litera A), sekwencja bodźców (np. cyfry od 3 do 7) lub ten sam bodziec pojawiający się dwukrotnie po sobie w bieżącej sekwencji [11]. Procesy uwagi można również oceniać w prostych próbach, np. prezentując pojedyncze bodźce wzrokowe (lub słuchowe) z pomiarem czasu reakcji chorego. Zdolność różnicowania bodźców istotnych od nieistotnych, czyli selektywność uwagi można mierzyć wprowadzając dwa bodźce, z których jeden musi być ignorowany przez osobę badaną. Na podstawie porównania czasu reakcji na bodziec po-

jedynczy, z czasem reakcji w zadaniu z dwoma bodźcami oraz analizując liczbę reakcji nieprawidłowych można ocenić zarówno selektywność uwagi, jak też wrażliwość na dystraktory. Podatność na dystrakcję można też sprawdzić porównując wykonanie jakiegokolwiek prostej czynności (np. czytania, liczenia) w sytuacji bez i z wprowadzeniem bodźców zakłócających.

Większość chorych z FTD wykonuje testy uwagi nieprawidłowo, w szczególności stwierdza się osłabienie reakcji na bodźce eksperymentalne i trudności w różnicowaniu bodźców. Zaburzeniu ulegają również czasy reakcji, które w przypadkach zespołu z apatią są kilkakrotnie wydłużone, a czasami chorzy ci nie są w stanie zauważyć prezentowanego bodźca, dlatego obserwuje się u nich znaczny procent nierozpoznanych bodźców.

Zaburzenia pamięci

Uszkodzenie środkowej części płata skroniowego wiąże się z wystąpieniem zaburzeń pamięci deklaratywnej. W afazji semantycznej zaburzenia funkcji werbalnych oraz zaburzenia pamięci semantycznej są podstawowym objawem chorobowym, natomiast w FTD są one słabiej wyrażone. Wraz z rozwojem choroby pojawiają się najpierw zaburzenia pamięci operacyjnej (związane z uszkodzeniem czołowym), następnie zaburzenia pamięci deklaratywnej, zarówno semantycznej, jak też epizodycznej. U części chorych ze znacznie upośledzoną pamięcią operacyjną, zaburzenia pamięci epizodycznej mogą być silniej wyrażone.

Do badania procesów pamięci stosuje się różne testy oceniające pamięć deklaratywną (epizodyczną i semantyczną), testy oceniające pamięć niedeklaratywną (proceduralną, konceptualną i percepcyjną), stosując zarówno próby werbalne (pamięć słów, cyfr), jak i niewerbalne (pamięć wzrokowa figur, przestrzeni, topografii, czy pamięć słuchowa dźwięków, rytmów, muzyki). Bada się procesy zapamiętywania, zakres (pojemność) pamięci, odtwarzanie bezpośrednie i odroczone. Istotne jest również badanie wpływu bodźców zakłócających uwagę (dystraktorów) na sprawność poszczególnych rodzajów pamięci.

Testem często stosowanym do oceny dysfunkcji pamięci deklaratywnej (werbalnej) jest *Test 15 Słów Reya* (ang. *Auditory Verbal Learning Test*). Osobie badanej prezentuje się listę 15 słów (lista A), których uczy się ona w trakcie pięciu oddzielnych prób. Badający czyta słowa z listy, po czym osoba badana jest proszona o powtórzenie wszystkich słów, które zapamiętała w każdej próbie

uczenia (odtworzenie bezpośrednie). Po zakończeniu pięciu prób uczenia słów następuje prezentacja nowej listy 15 słów (B). Osoba badana proszona jest następnie o odtworzenie zapamiętanych słów z uprzednio prezentowanej listy A (odtworzenie bezpośrednie po dystrakcji). Po upływie 20 min następuje ponowne odtwarzanie słów z listy A (odtworzenie odroczone). Dodatkową próbą jest rozpoznawanie wcześniej uczonych słów wśród 40 różnych słów.

W testach badających pamięć chorzy z FTD prezentują większe zaburzenia w zakresie pamięci wzrokowo-przestrzennej, zwłaszcza relacji pomiędzy obiektami oraz w zadaniach wymagających planowania (jak np. w figurze złożonej Reya), podczas gdy chorzy z otępieniem semantycznym głównie wykazują zaburzenia pamięci werbalnej, zarówno bezpośredniej, jak i odroczonej. Upośledzenie pamięci epizodycznej u chorych z otępieniem semantycznym jest wcześniej obserwowane głównie dlatego, że pamięć epizodyczna bazuje na pojęciach tworzonych za pomocą słów. Nie oznacza to, że u chorych z FTD zaburzenia te nie występują. W procesach pamięci epizodycznej bowiem ważną rolę odgrywa pamięć operacyjna, gdyż to za jej przyczyną następuje prawidłowa organizacja całego systemu pamięci epizodycznej, z zachowaniem związków czasowych i emocjonalnych dotyczących przeżytych wydarzeń. U chorych tych narastające z czasem znaczne dysfunkcje pamięci epizodycznej skorelowane są ze stopniem zaburzeń pamięci operacyjnej.

Zaburzenia pamięci operacyjnej (związanej z dysfunkcją czołową) i deklaratywnej (związanej z uszkodzeniem okolic skroniowych mózgu) są głównymi dysfunkcjami u chorych z FTD, natomiast nie obserwuje się praktycznie zaburzeń pamięci proceduralnej (związanej głównie z okolicą przedruchową i płaciami ciemieniowymi).

Zaburzenia funkcji werbalnych (językowe)

U chorych z FTD we wczesnej fazie choroby, obok *czołowych* zaburzeń zachowania i zaburzeń funkcji wykonawczych można stwierdzić zaburzenia językowe. Początkowo są one dyskretne, głównie mowa staje się mniej spontaniczna, pacjent ma kłopoty z wypowiedzianiem *od siebie*. W wypowiedziach mogą pojawiać się intruzje słowne, które polegają na przypadkowym wtrącaniu słów niezwiązanych z kontekstem wypowiedzi, a zaburzenia te nasilają się w wypowiedziach bardziej złożonych, wy-

magających analizy i przetwarzania informacji. U chorych z objawem spowolnienia i apatii częściej obserwuje się trudności z rozpoczęciem wypowiedzi, mowa jest często spowolniona i zubożała. Natomiast u chorych z dominującym odhamowaniem mowa może być przyspieszona, a brak dyscypliny językowej powoduje, że intruzje słowne są u nich częściej obserwowane. Zaburzona jest również fluencja słowna, u chorych z apatią jest ona wyraźnie obniżona, natomiast u niektórych chorych z pobudzeniem stwierdza się zwiększenie liczby słów persewerowanych lub intruzji, występują też słowa bezsensowne. U chorych tych czytanie tekstu i nazywanie przedmiotów jest zazwyczaj prawidłowe [3,5]. Odróżnia to chorych z FTD od chorych z pierwotną postępującą afazją lub otępieniem semantycznym, u których jest również zaburzone nazywanie przedmiotów oraz znacznie osłabiona fluencja słowna [12,13].

Testem najbardziej przydatnym do badania funkcji językowych w FTD jest test fluencji słownej. Stosuje się najczęściej dwa rodzaje testów: test fluencji kategoryalnej oraz test z przyjęciem kryterium formalnego. W teście kategorii można osobę badaną poprosić o podanie jak największej liczby nazw różnych zwierząt, owoców i warzyw w czasie minuty na każdą kategorię. Przykładem testu z przyjęciem kryterium formalnego jest test literowy. Zadaniem osoby badanej jest wypowiedzenie jak największej liczby słów rozpoczynających się na podaną literę alfabetu (F, A, S), w czasie minuty na każdą literę. Wynikiem badania jest liczba słów wypowiedziana w ciągu 3 min w każdym teście, liczba powtórzeń (perseweracji) oraz liczba intruzji (słów wtrąconych, nienależących do danej kategorii), które są wskaźnikami dysfunkcji płatów czołowego i skroniowego kory mózgowej. Warto zwrócić uwagę, że stosowane w teście litery (F, A, S) są reprezentatywne dla amerykańskiej wersji języka angielskiego, dlatego bezpośrednie przenoszenie ich na warunki polskie może być mylące i prawdopodobnie wskazana byłaby adaptacja lingwistyczna tego testu.

U chorych z FTD w tym teście najczęściej, obok obniżonej liczby wypowiedzianych słów obserwuje się podwyższenie liczby słów wtrąconych, nienależącej do danej kategorii (co jest odzwierciedleniem upośledzenia procesów włączania *online*) oraz zwiększoną tendencję do persewerowania słów. Kolejnym testem do badania funkcji werbalnych może być *Bostoński Test Nazywania* (*Boston Naming Test*), który polega na nazywaniu 60 rysunków. Ocenia się tu liczbę spontanicznie poprawnie rozpoznanych obiektów, liczbę obiektów rozpoznanych po naprowadzeniu chorego (np. gdy rysunek grzybka został rozpoznany jako parasol, badający pod-

powiada, że jest to coś do jedzenia), liczbę podpowiedzi fonemicznych (np. podpowiada się pierwszą sylabę, gdy chory przekroczy czas odpowiedzi spontanicznej), a także liczbę poprawnych i niepoprawnych reakcji osoby badanej po wskazówkach fonemicznych. W tym teście chorzy z FTD w początkowej fazie choroby uzyskują wyniki poprawne lub nieznacznie obniżone, w przeciwieństwie do chorych z otępieniem semantycznym, którzy uzyskują wyniki bardzo niskie i nie korzystają z reakcji po podpowiedziach fonemicznych [13].

Zaburzenia funkcji wzrokowo-przestrzennych

Zaburzenia funkcji wzrokowo-przestrzennych u chorych z FTD pojawiają się znacznie później niż objawy deficytu czołowego. Te, które są stwierdzane we wczesnej fazie choroby najczęściej wiążą się z upośledzeniem funkcji wykonawczych. U chorych nie stwierdza się osłabienia reagowania na bodźce proste, czy zaburzeń odbioru informacji wzrokowo-przestrzennych. Deficyty zaś dotyczą głównie takich sprawności, które wymagają współdziałania wielu funkcji poznawczych lub integracji złożonych procesów. Najwięcej problemów pojawia się więc w zadaniach wymagających planowania, podjęcia decyzji na podstawie informacji, którym należy wcześniej nadać odpowiednią rangę, czy też w sytuacjach niejasnych np. rozpoznania bodźców maskowanych lub orientacji na mapie [7,8,13]. Chorzy z FTD z dominującą apatią i spowolnieniem psychoruchowym wykonują z reguły tego rodzaju testy wolniej, a już w części A *Testu Łączenia Punktów* prezentują znaczne wydłużenie czasu wykonania zadania, choć samo wykonanie testu jest poprawne.

Do badania funkcji wzrokowo-przestrzennych używa się *testu rysowania zegara*, gdzie osoba badana musi narysować tarczę zegara i nanieść na nią wszystkie cyfry oznaczające godziny, następnie proszona jest o zaznaczenie określonej godziny. Chorzy na chorobę Alzheimera w większości już we wczesnej fazie choroby wykonują ten test nieprawidłowo, znacznie gorzej niż chorzy z FTD. W rysowaniu figury Reya natomiast chorzy z FTD mają poważne trudności już w fazie kopiowania figury, a wyniki przez nich uzyskiwane są podobne, a nawet w niektórych przypadkach gorsze niż w chorobie Alzheimera.

Do badania funkcji wzrokowo-ruchowych stosowanych jest wiele innych testów, jak np. test rozpoznawania twarzy, testy badające czas reakcji na bodźce wzro-

kowe, test układania klocków czy testy labiryntów. Na uwagę zasługuje test labiryntów skonstruowany przez Gallhofera do badania funkcji wzrokowo-przestrzennych (labirynty proste) oraz funkcji czołowych (tzw. *frontal mazes*). Służy on do oceny koordynacji wzrokowo-ruchowej (labirynty proste) i do oceny funkcji wykonawczych (labirynty złożone, tzw. czołowe). Umożliwia też ocenę funkcjonowania połączeń nerwowych między korą mózgową a strukturami podkorowymi, które u chorych z FTD funkcjonują nieprawidłowo.

Zadaniem osoby badanej jest jak najszybsze i jak najdokładniejsze przemieszczenie kursora poprzez wyznaczone drogi w labiryntach, prezentowanych na monitorze komputera, za pomocą komputerowego pióra świetlnego. Kolejno wyświetlane labirynty są coraz bardziej skomplikowane (np. wprowadza się dźwiękową sygnalizację błędów, ściany labiryntu *przyklepiają* punkt, wprowadza się odwrotność ruchów punktu i ręki itp.) Dla wykonania zadania niezbędne jest prawidłowe spostrzeganie przestrzenne, wytworzenie wyobraźniowej reprezentacji ruchu (ręka w trakcie badania znajduje się poza kontrolą wzroku), zdolność planowania drogi oraz umiejętność korzystania z popełnionych błędów. Z naszych własnych obserwacji wynika, że chorzy z FTD już w prostych testach popełniają błędy wynikające z niemożności wzrokowej kontroli ręki. Chorzy z odhamowaniem test wykonują szybko, ale niepoprawnie, natomiast chorzy z dominującą apatią prezentują bardzo długi czas wykonania już w labiryntach prostych, natomiast w większości labirynty *czołowe* są dla nich niemożliwe do wykonania.

Różnicowanie otępienia czołowo-skroniowego i choroby Alzheimera

W wielu pracach podjęto próbę opracowania standardowego zestawu testów neuropsychologicznych, które pozwalałyby na odróżnianie FTD od choroby Alzheimera [14]. Początkowo zwrócono uwagę na występowanie typowego deficytu funkcji wykonawczych przy relatywnie niezaburzonej pamięci [3,15]. W badaniu porównawczym oceniającym różne rodzaje pamięci stwierdzono, że chorzy z FTD wypadają lepiej niż dobrani do nich pod względem zaawansowania otępienia choroby na chorobę Alzheimera w testach oceniających pamięć długoterminową, zarówno deklaratywną, jak i niedeklaratywną (proceduralną, percepcyjną). Pamięć deklaratywną oceniano w zadaniach wymagających odtwarzania

wyuczonego materiału, rozpoznawania słów czy odtwarzania z odroczeniem (zwłaszcza przy dostępności wypowiedzi, np. semantycznych). Pamięć niedeklaratywną oceniano na podstawie zadań oceniających *priming* w testach werbalnych i percepcyjnych, gdzie wcześniejsze informacje w sposób niekontrolowany i niezamierzony mogą wpływać na poprawę wyników w testach rozpoznawania pamięciowego. Nie obserwowano natomiast różnic w testach do badania pamięci operacyjnej (np. powtarzania cyfr) czy fluencji słownej, które to sprawności w obu grupach znajdowały się na podobnym poziomie, ale w granicach znacznego upośledzenia. Chorzy z FTD wypadali natomiast gorzej w testach badających uwagę, a także w klasycznych testach czołowych, takich jak *test Stroopa* czy *Test Łączenia Punktów* [5]. Ci sami autorzy (Florence Pasquier i wsp.) stwierdzili ponadto, że mechanizm zaburzeń procesów pamięciowych u chorych z FTD i w chorobie Alzheimera jest odrębny, na co wskazują różnice wyników testów neuropsychologicznych badających poszczególne aspekty pamięci [4,5]. Badacze oceniali pamięć krótkoterminową za pomocą testu powtarzania cyfr i testu Corsiego, niedeklaratywną pamięć werbalną testem Grobera i Buschkego, deklaratywną pamięć werbalną i *priming* – testem fragmentarycznych obrazków. Okazało się, że pamięć krótkoterminowa i odtwarzanie bezpośrednio jest w obu grupach podobnie uszkodzone, natomiast wypowiedzi znacząco poprawiają wyniki u chorych z FTD, czego nie stwierdzono u chorych na chorobę Alzheimera. Kodowanie informacji oraz ich odtwarzanie jest gorsze w chorobie Alzheimera, chorzy ci szybciej też zapominają wyuczone informacje, niż chorzy z FTD, podobnie gorszy jest u nich *priming*, niż u chorych z FTD. Chorzy na chorobę Alzheimera, u których w badaniach neuroobrazowych stwierdzono znaczne uszkodzenie w obrębie płatów czołowych uzyskiwali wyniki istotnie gorsze we wszystkich testach pamięci, niż chorzy z FTD i chorzy na chorobę Alzheimera bez znaczącego uszkodzenia płatów czołowych [4,5,16]. Podobne wyniki uzyskali autorzy amerykańscy, którzy porównywali funkcje pamięci u chorych z FTD z przewagą zaburzeń funkcji wykonawczych i zachowania, chorych z FTD z dominującymi zaburzeniami językowymi i chorych na chorobę Alzheimera. Chorzy z FTD uzyskali lepsze wyniki w odtwarzaniu informacji, przypominaniu z podpowiedzią oraz w rozpoznawaniu bodźców. Badane grupy nie różniły się pod względem semantycznych strategii uczenia, chociaż chorzy z FTD stosowali częściej strategię uczenia seryjnego [17]. W innym badaniu porównawczym stwierdzono obecność istotnych statystycznie różnic

w testach oceniających różne funkcje poznawcze, m.in. pamięć niewerbalną (oceniającą na podstawie odtwarzania figury Reya oraz podskali pamięci logicznej wyodrębnionej ze *Skali Pamięci Wechslera*), fluencję słowną czy funkcje wykonawcze (*test Stroopa*); autorzy zwrócili ponadto uwagę na przydatność uwzględnienia hierarchii nasilenia występujących zaburzeń poznawczych w różnicowaniu FTD z chorobą Alzheimera [18].

W neuropsychologicznym różnicowaniu FTD i choroby Alzheimera podkreśla się ostatnio użyteczność jednoczesnej oceny wyników w testach (z uwzględnieniem jakości ich wykonania) i charakterystyki behawioralnej chorych (szczególnie w zadaniach przypominających realne sytuacje). Trudności w dostosowaniu się do zmieniających się warunków otoczenia, nieadekwatność emocjonalna, łamanie reguł zadania oraz brak wglądu mogą wskazywać na FTD raczej niż na chorobę Alzheimera [19]. W opisywanym badaniu duża bateria testów neuropsychologicznych pozwalała na prawidłowe zaklasyfikowanie 90% przypadków, podczas gdy dokładność różnicująca obserwacji zachowania i emocji wynosiła aż 97%. Nieco niższe wyniki (na poziomie około 80% trafnych klasyfikacji) przyniosły badania z użyciem inwentarza neuropsychiatrycznego (ang. *Neuropsychiatric Inventory – NPI*) [20,21]. Podjęto ponadto próby opracowania krótkich (*przyłóżkowych*) baterii testów do rozpoznawania FTD. Jedną z nich była bateria obejmująca występowanie odruchów deliberacyjnych, rozpoznawanie problemów etycznych w krótkim opowiadaniu oraz badanie fluencji słownej i perserweracji [22]. Pomimo teoretycznego uzasadnienia wyboru zmiennych bateria ta nie okazała się być skuteczna w różnicowaniu FTD. Inne podejście zastosowali badacze brytyjscy ze szpitala Addenbrooke w Cambridge. W opracowanej przez nich baterii testów (*Addenbrooke's Cognitive Examination*) ocenie poddawanych jest 6 domen poznawczych (orientacja, uwaga, pamięć, fluencja słowna, język i zdolności wzrokowo-przestrzenne). Test ten, którego wynik oblicza się ze wzoru uzyskanego metodą regresji liniowej, cechuje się wysoką swoistością dla FTD w porównaniu z chorobą Alzheimera (97%), jest jednak niewystarczająco czuły (58%), aby rekomendować go do praktyki klinicznej [23].

Pomimo znacznego postępu diagnostyki neuropsychologicznej, większość badaczy podkreśla jednak, że nawet rozpoznanie typowej *dysfunkcji czołowej*, potwierdzonej za pomocą precyzyjnych narzędzi neuropsychologicznych i relatywnie zachowane inne funkcje poznawcze nie upoważniają do stawiania diagnozy

FTD, a wyniki badań psychometrycznych i testów neuropsychologicznych należy zawsze interpretować w kontekście badania klinicznego (zwłaszcza szczegółowego wywiadu) oraz neuroobrazowania; nawet bowiem przy tak ostrożnej postawie diagnostycznej część przypadków klinicznie zakwalifikowanych jako FTD okazuje się w badaniu pośmiertnym spełniać neuropatologiczne kryteria choroby Alzheimera lub odpowiadać wariantowi tej choroby z dominującą czołowo-skroniową lokalizacją blaszek amyloidowych i NFT.

Różnicowanie FTD i otępienia naczyniopochodnego

Opublikowano zastanawiająco niewiele prac poświęconych profilowi zaburzeń poznawczych i badaniom neuropsychologicznym w otępieniach naczyniopochodnych (ang. *Vascular dementia*, VaD); po części zjawisko to można wyjaśnić znaczną heterogennością tej grupy chorych. Deficyty czołowe są jednymi z najpowszechniej stwierdzanych w VaD, zwłaszcza jego podkorowym wariantcie, stąd konieczność jego różnicowania z FTD, niemniej jednak literatura przedmiotu jest uboga, a zalecane jest przede wszystkim różnicowanie oparte na obrazie klinicznym, zwłaszcza zaburzenia zachowania [24] i wyniki diagnostyki obrazowej [4]. Zwraca się uwagę na lepsze wykonywanie przez chorych z FTD testów do oceny praktyki konstrukcyjnej oraz wzrokowo-przestrzennej, a gorsze językowych (zwłaszcza fluencji słownej) i oceniających zdolność myślenia abstrakcyjnego [25,26].

Różnicowanie FTD z innymi, rzadszymi zespołami z dominującym deficytem czołowym

Objawy dysfunkcji kory czołowej są obecne w praktycznie wszystkich otępieniach przebiegających z uszkodzeniem płatów czołowych i w opisach klinicznych podaje się je jako typowe, m.in. w chorobie Picka, zwyrodnieniu korowo-podstawnym (CBD) czy postępującym porażeniu ponadjądrowym (PSP), żadne jednak ze stosowanych obecnie testów neuropsychologicznych nie pozwalają na różnicowanie FTD z którymkolwiek z powyższych zespołów [27,28]. Z drugiej strony wczesne wykrycie cech dysfunkcji kory czołowej, zwłaszcza w zakresie funkcji wykonawczych, może mieć znaczenie w różnicowaniu zespołów przebiegających z parkinsoni-

zmem, a nawet w ich presymptomatycznej diagnostyce [29-31]. Niektóre badania wskazują wreszcie na możliwe znaczenie diagnostyki neuropsychologicznej w odróżnianiu przypadków CBD i PSP, niemniej jednak opisywane różnice mają wyłącznie ilościowy charakter (np. bardziej nasilone zaburzenia funkcji wykonawczych i większa liczba perseweracyjnych błędów w teście sortowania kart u chorych z CBD), co w znacznym stopniu ogranicza ich użyteczność kliniczną [32].

Piśmiennictwo

1. Filley C.M., Kleinschmidt-DeMasters B.K., Gross K.F. Non-Alzheimer frontotemporal degenerative dementia. A neurobehavioral and pathologic study. *Clin Neuropathol* 1994; 13: 109-116.
2. Pasquier F. Neuropsychological features and cognitive assessment in frontotemporal dementia. W: Pasquier F., Lebert F., Scheltens P. (red.). *Frontotemporal dementia. ICG*, Dordrecht 1996, ss. 49-69.
3. Miller B.L., Cummings J.L., Villanueva-Meyer J. i wsp. Frontal lobe degeneration: clinical, neuropsychological, and SPECT characteristics. *Neurology* 1991; 41: 1374-1382.
4. Pasquier F. Early diagnosis of dementia. *J Neurol* 1999; 246: 6-15.
5. Pasquier F., Lebert F., Grymonprez L. i wsp. Verbal fluency in dementia of frontal lobe type and dementia of Alzheimer type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 81-84.
6. Neary D. Overview of frontotemporal dementias and the consensus applied. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 6-9.
7. Snowden J.S., Goulding P.J., Neary D. Semantic dementia: a form of circumscribed atrophy. *Behav Neurol* 1989; 2: 167-182.
8. Hodges J.R., Patterson K., Oxbury S. i wsp. Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain* 1992; 115: 1783-1806.
9. Goldman-Rakic P.S. The windmills of your mind (and brain). *Biol Psychiatry* 2003; 53 (suppl 1): 1-8.
10. Mockovitch M. Recent and remote memory: consolidation and hippocampal – neocortical interactions. *Biol Psychiatry* 2003; 53 (suppl 1): 98-102.
11. Cornblatt B. The New York High Risk Project to the Hillside Recognition and Prevention (RAP) Program. *Am J Psychiatry* 2002; 114: 956-966.
12. Meins W. Semantic dementia – a variant of frontotemporal dementia. *Psychiatr Prax* 2003; 30: 199-201.
13. Smeding H.M.M., Koning T. Frontotemporal dementia and neuropsychology: the value of missing values. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 726-730.
14. Hodges J.R., Garrard P., Perry R. i wsp. The differentiation of semantic dementia and frontal lobe dementia (temporal and frontal variants of frontotemporal dementia) from early Alzheimer's disease: a comparative neuropsychological study. *Neuropsychology* 1999; 13: 31-40.
15. Neary D., Snowden J.S., Bowen D.M. i wsp. Neuropsychological syndromes in presenile dementia due to cerebral atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 163-174.

16. Pasquier F, Grymonprez L., Lebert F i wsp. Memory impairment differs in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurocase* 2001; 7: 161-171.
17. Glosser G., Gallo J.L., Clark C. i wsp. Memory encoding and retrieval in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 2002; 16: 190-196.
18. Pachana N.A., Boone K.B., Miller B.L. Comparison of neuropsychological functioning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J Int Neuropsychol Soc* 1996; 2: 505-510.
19. Lindau M., Almkvist O., Johansson S.E. i wsp. Cognitive and behavioral differentiation of frontal lobe degeneration of the non-Alzheimer type and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998; 9: 205-213.
20. Levy M.L., Miller B.L., Cummings L.J. i wsp. Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: behavioral distinctions. *Neurology* 1996; 53: 687-690.
21. Lopez O.L., Gonzalez M.P., Becker J.T. i wsp. Symptoms of depression and psychosis in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1996; 9: 154-161.
22. Gregory C.A., Orrell M.W., Sahakian B.J. i wsp. Can frontotemporal dementia and Alzheimer's disease be differentiated using a brief battery of tasks? *Int J Geriatr Psychiatry* 1997; 12: 375-383.
23. Mathuranath P.S., Nestor P.J., Berrios G.E. i wsp. A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology* 2000; 55: 1613-1620.
24. Bathgate D., Snowden J.S., Varma A. i wsp. Behaviour in frontotemporal dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta Neurol Scand* 2001; 103: 367-378.
25. Sjogren M., Wallin A., Edman A. Symptomatological characteristics distinguish between frontotemporal dementia and vascular dementia with a dominant frontal lobe syndrome. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997; 12: 656-661.
26. Cherrier M.M., Mendez M.F., Perryman K.M. i wsp. Frontotemporal dementia versus vascular dementia: differential features on mental status examination. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 579-583.
27. Esmonde T., Giles E., Gibson M. i wsp. Neuropsychological performance, disease severity, and depression in progressive supranuclear palsy. *J Neurol* 1996; 243: 638-643.
28. Graham N.L., Bak T.H., Hodges J.R. Corticobasal degeneration as a cognitive disorder. *Mov Disord* 2003; 18: 1224-1232.
29. Dubois B., Beato R., Villalpando J.M. Neuropsychological evaluation can contribute to the diagnosis of movement disorders. *Rev Neurol (Paris)* 2003; 159: S50-S56.
30. Lange K.W., Tucha O., Alders G.L. i wsp. Differentiation of parkinsonian syndromes according to differences in executive functions. *J Neural Transm* 2003; 110: 983-995.
31. Ferman T.J., McRae C.A., Arvanitakis Z. i wsp. Early and pre-symptomatic neuropsychological dysfunction in the PPND family with the N279K tau mutation. *Parkinsonism Relat Disord* 2003; 9: 265-270.
32. Pillon B., Blin J., Vidailhet M. i wsp. The neuropsychological pattern of corticobasal degeneration: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *Neurology* 1995; 45: 1477-1483.