

Kliniczne zastosowanie prób fluencji słownej w chorobie Huntingtona

The clinical utility of verbal fluency assessment in Huntington's disease

EMILIA J. SITEK^{1,2,3/}, AGNIESZKA KONKEL^{1,2,3/}, EWA MIĘDZOBRODZKA^{4/}, WITOLD SOŁTAN^{2,3/}, ANNA BARCZAK^{5/}, JAROSŁAW SŁAWEK^{1,2,3/}

^{1/} Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego, Gdański Uniwersytet Medyczny

^{2/} Oddział Neurologii, Szpital Specjalistyczny Św. Wojciecha w Gdańsku

^{3/} Ośrodek European Huntington's Disease Network w Gdańsku

^{4/} Szkoła Wyższa Psychologii Społecznej w Sopocie

^{5/} Oddział Alzheimerowski, Szpital Ministerstwa Spraw Wewnętrznych w Warszawie

Wprowadzenie. Próby fluencji słownej (VF) mają szerokie zastosowanie w ocenie neuropsychologicznej ze względu na ich czułość oraz krótki czas niezbędny do ich wykonania. Zaburzenia VF są dobrze udokumentowane w chorobie Huntingtona (HD).

Cel pracy. Ukazanie użyteczności prób VF w diagnostyce przesiewowej, różnicowej oraz ocenie prospektywnej w HD.

Omówienie. Mimo obniżenia VF w wielu schorzeniach neurodegeneracyjnych, podłoże tych trudności jest zróżnicowane. W HD obniżona jest zarówno fluencja fonemiczna jak i semantyczna. Może to świadczyć o dysfunkcjach wykonawczych, spowolnieniu psychoruchowym oraz ogólnym obniżeniu funkcji poznawczych. Rola deficytów językowych nie jest natomiast jasna. W toku HD zmniejsza się zdolność do modyfikacji strategii przeszukiwania zasobów, co dowodzi wpływu dysfunkcji wykonawczych na niepowodzenia w próbach fluencji. Brakuje danych dotyczących prób fluencji działania oraz fluencji ze zmianą kategorii w HD. Te właśnie próby fluencji mogą być szczególnie wrażliwe na dysfunkcje okolic czołowo-prążkowiowych w chorobie Parkinsona. Jednakże ze względu na ich wysoki poziom trudności, w przypadku HD ich użyteczność ograniczałaby się najprawdopodobniej do fazy przedklinicznej oraz wczesnej objawowej fazy choroby.

Wnioski. Próby VF są użyteczne w fazie przedklinicznej oraz w objawowych stadiach choroby Huntingtona, aż do momentu znacznego nasilenia się dyzartrii w toku progresji choroby. Próby fluencji semantycznej mogą ukazywać progresję zaburzeń funkcji poznawczych nawet wtedy, gdy w próbach fluencji fonemicznej obserwuje się „efekt podłogi”. W przypadku prób fluencji działania oraz fluencji ze zmianą kategorii niezbędne są dalsze badania nad możliwością ich zastosowania u pacjentów z chorobą Huntingtona.

Słowa kluczowe: choroba Huntingtona, zaburzenia fluencji słownej, funkcje wykonawcze, bradykinezja, zaburzenia poznawcze, otępienie

Introduction. Verbal fluency (VF) tests are widely used in the neuropsychological assessment mainly because of their sensitivity to various cognitive impairments and their brevity. VF deficits are well documented in Huntington's disease (HD).

Aim. The paper aims at presenting the clinical utility of VF tests in HD in the context of differential diagnosis, cognitive screening and longitudinal observation.

Discussion. VF deficits are observed in various degenerative disorders and may be attributed to distinct neuropsychological deficits. Both, phonemic and semantic fluency deficits are observed in HD. Deficient VF in HD is an indicator of impaired executive function, psychomotor slowing and generalized cognitive decline. It is unclear whether language impairment significantly contributes to deficient VF performance. Progressive reduction in switching observed in HD documents the executive aspect of failure on VF tasks. The literature lacks in data on action and alternating fluency in HD. As they seem to be sensitive to frontostriatal dysfunction in Parkinson's disease and are more demanding than traditional fluency tasks, their utility in HD may be limited to preclinical and early clinical stages.

Conclusions. VF tasks are useful at the preclinical and clinical stages of HD unless severe dysarthria occurs in HD course. Semantic fluency tasks can document the progression of cognitive deficits when floor effect is observed on phonemic fluency tasks. Alternating and action fluency in HD requires further study.

Key words: Huntington's disease, verbal fluency disorders, executive function, bradykinesia, cognitive, dementia

© Hygeia Public Health 2014, 49(2): 215-221

www.h-ph.pl

Nadesłano: 14.06.2014

Zakwalifikowano do druku: 16.06.2014

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr n. med. Emilia Sitek
Szpital Specjalistyczny Św. Wojciecha Sp. z o.o., Oddział Neurologii
Al. Jana Pawła II 50, 80-462 Gdańsk
tel. 58 768 46 61, fax 58 340 92 90
e-mail: emiliasitek@gumed.edu.pl

Wprowadzenie

Choroba Huntingtona (*Huntington's Disease*, HD) jest postępującą chorobą neurozwyrodnieniową, która przejawia się zaburzeniami w sferze ruchowej, psychicznej i poznawczej [1, 2]. HD jest dziedziczona w sposób autosomalnie dominujący, chorobę wywołuje mutacja w genie IT15, powodująca zwiększenie liczby powtórzeń trójnukleotydów CAG, wyrażając się wydłużeniem poliglutaminowego łańcucha na N-końcu białka huntingtyny. W krajach europejskich liczba zachorowań oscyluje wokół 5,7 (4,42-7,35) na 100 tys. osób [3], natomiast pierwsze kliniczne objawy pojawiają się średnio między 35. a 44. r.ż. [2]. Do objawów ruchowych zaliczane są ruchy płasawicze, ruchy dystoniczne, zaburzenia chodu, bradykinezja, sztywność, dyzartria oraz dysfagia [2, 4]. Wśród objawów psychopatologicznych w HD dominuje apatia, która stopniowo narasta w toku choroby [5]. Ponadto w HD występuje bardzo szerokie spektrum zaburzeń psychicznych: depresja, lęk, drażliwość oraz tendencja do zachowań agresywnych, objawy obsesyjno-kompulsywne, objawy psychotyczne [1, 5, 6].

Zaburzenia poznawcze często poprzedzają w HD wystąpienie objawów ruchowych [1, 7] i w toku choroby prowadzą do otępienia, jednak tempo progresji zaburzeń poznawczych jest zróżnicowane, a często dość wolne [1]. Najwcześniej w toku choroby pojawiają się: (1) spowolnienie psychomotoryczne ujawniające się w zadaniach wymagających koordynacji wzrokowo-ruchowej i szybkiego przetwarzania informacji [8], które są istotnymi predyktorami wystąpienia klinicznych objawów HD w najbliższych latach [9], oraz (2) zaburzenia rozpoznawania emocji [10, 11]. Zaburzenia fluencji fonemicznej obserwuje się u osób, u których ryzyko klinicznego rozpoznania HD w najbliższych latach jest bardzo wysokie [11]. Do wczesnych zaburzeń funkcjonowania poznawczego w HD należą zaburzenia uwagi, pamięci operacyjnej oraz funkcji wykonawczych [1, 7, 12, 13], do których dołączają się następnie trudności w zakresie pamięci epizodycznej [1, 13, 14] i funkcji wzrokowo-przestrzennych [1, 7, 15]. Z racji dominujących zaburzeń i dynamiki procesów poznawczych HD wpisuje się pod względem profilu klinicznego w spektrum otępień podkorowych [16-18]. Potwierdza to związek nasilenia deficytów psychomotorycznych z poziomem integralności szlaków istoty białej łączących skorupę z okolicą przedczołową obustronnie [19].

Fluencja słowna i figuralna

Testy fluencji należą do najczęściej stosowanych w neuropsychologii klinicznej metod diagnostycznych. W ramach bardzo krótkiego czasu badania próby fluencji dostarczają wielu istotnych informacji klinicznych. Wyróżnia się dwa typy fluencji: fluencję słowną oraz fluencję figuralną [20-22].

Próby fluencji słownej (*verbal fluency*, VF), polegające na wymienianiu słów zgodnie z kryterium fonologicznym lub semantycznym, służą do pomiaru: (1) zdolności tworzenia strategii przeszukiwania zasobów, (2) zdolności podtrzymywania strategii przeszukiwania zasobów, (3) zdolności do zmiany strategii, (4) dostępności do zasobów pamięci semantycznej (fluencja semantyczna), (5) dostępności do leksykonu fonologicznego (fluencja fonemiczna). Ich prawidłowe wykonanie zależy więc zarówno od sprawnego działania funkcji wykonawczych i pamięci operacyjnej (1-3), koordynujących i monitorujących przebieg ich wykonania, jak i od zasobów leksykalnych w pamięci długotrwałej [20, 21, 23]. Wykonanie prób fluencji fonemicznej angażuje przede wszystkim pętlę fonologiczną, zaś wykonanie prób fluencji semantycznej wymaga zaangażowania notesu wzrokowo-przestrzennego, co wykazano w paradygmacie tzw. podwójnego zadania (*dual task*) [24].

Pomiar fluencji figuralnej, inaczej nazywanej niewerbalną, polega natomiast na narysowaniu przez osobę badaną jak największej liczby nowych wzorów. Fluencja figuralna związana jest ze zdolnością planowania ruchów oraz ogólną płynnością motoryczną, czyli zdolnością tworzenia nowych sekwencji ruchów [25].

Neuroanatomiczne korelaty prób fluencji słownej

Porównanie wykonania prób fluencji słownej i figuralnej przez pacjentów z lezjami prawo- i lewopółkulowymi w obrębie płatów czołowych ujawniło niższy poziom fluencji słownej w grupie z uszkodzeniami lewopółkulowymi, natomiast poziom fluencji figuralnej był porównywalny w obu grupach [26]. Badania korelacyjne dotyczące fluencji słownej przeprowadzone z użyciem metody VLMS (*voxel-based lesion mapping system*) u pacjentów po udarze lewej półkuli mózgu potwierdziły, że płat skroniowy odgrywa dominującą rolę w aktualizacji słów według kryterium treściowego, zaś płat czołowy – według kryterium formalnego [27], co jest spójne z wynikami metaanalizy badań pacjentów z ogniskowymi uszkodzeniami mózgu [28]. Dane z badań z użyciem funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (*functional magnetic resonance imaging*, fMRI) wskazują przede wszystkim na aktywność lewego dolnego zakrętu czołowego w toku wykonywania prób fluencji semantycznej i fonemicznej, przy czym wykonywanie prób fluencji fonemicznej wiąże się bardziej z aktywnością części grzbietowej tego zakrętu [29]. Wyniki badań pacjentów z ogniskowymi uszkodzeniami mózgu wskazują, iż najgłębsze deficyty fluencji fonemicznej są związane z uszkodzeniami grzbietowo-bocznej części lewego płata czołowego lub prążkowania [30].

Jak dotychczas stosunkowo niewiele badań dotyczy prób fluencji działania (*action fluency*) polegającej na generowaniu jak największej liczby czasowników [31, 32]. Wyniki tych badań sugerują, m.in. z racji ich czułości w chorobie Parkinsona (*Parkinson's Disease*, PD) [33], iż wykonanie prób generowania czasowników może być bardziej zależne od aktywności pętli czołowo-prążkowiowych niż wykonanie prób oceniających aktualizację rzeczowników [34]. Postuluje się również, iż ten typ fluencji jest ściślej niż fluencja fonemiczna związany z funkcjami wykonawczymi [31].

Fluencja ze zmianą kategorii (*alternating fluency*), wymagająca tworzenia naprzemiennie słów zgodnie z kryterium formalnym i treściowym, jest czulsza na deficyty obserwowane w chorobie Parkinsona niż tradycyjne próby fluencji [35-37]. Stąd ten typ fluencji wykazuje silny związek z funkcjami wykonawczymi.

Procedura badania w próbach fluencji słownej

Zadaniem badanego w próbach fluencji słownej jest wygenerowanie jak największej liczby słów zgodnie z podanym kryterium treściowym lub formalnym oraz w określonym limicie czasu, zależnie od stosowanej wersji testu. W przypadku prób fluencji semantycznej osoba badana wymienia słowa zaliczające się do danej kategorii semantycznej (np. zwierzęta, owoce, ubrania). W próbach fluencji fonemicznej prosi się badanego o wymienienie jak największej liczby słów zaczynających się od podanej litery alfabetu (FAS w języku angielskim, w j. polskim np. KPM, KOP, czy KOS), z pominięciem nazw własnych. Niestety, pomimo znaczących różnic w zakresie częstości występowania liter „F” i „K” w języku polskim (na niekorzyść litery „F”) i empirycznego potwierdzenia nieporównywalności poziomu trudności prób fluencji z kryterium „F” i „K” [38], niektórzy polscy badacze stosują anglojęzyczny zestaw FAS. Standardowa ocena prób fluencji ma charakter ilościowy, pozwalający odnieść uzyskane wyniki do norm lub porównać wykonanie prób z kryterium semantycznym oraz fonologicznym. Szczegółowa procedura, opis ilościowej oceny prób fluencji słownej, jak również dane dotyczące własności psychometrycznych anglojęzycznych wersji testu można znaleźć w opracowaniu Strauss i wsp. [21]. Możliwa jest również jakościowa analiza wykonania, dostarczająca dodatkowych informacji na temat specyfiki zaburzeń leżących u podłoża obniżonych wyników ilościowych [20-22].

Ilościowa ocena wykonania prób fluencji słownej

Ilościowa ocena obejmuje obliczenie sumy słów zgodnych z kryterium, wymienionych w limicie czasu, a także błędów (słów niepasujących do kryterium) oraz perseweracji uprzednio wygenerowanych wyrazów. Za prawidłowe słowa uznaje się również sformułowania po-

toczne, które są obecne w powszechnym użyciu w danej kulturze. Najczęściej stosowanym limitem czasowym jest 60 sekund, przy czym w Bostońskim Teście do Badania Afazji (*Boston Diagnostic Aphasia Examination*, BDAE) zaproponowano również wersję bardziej przyjazną pacjentom, z limitem 90 sekund, w której wynikiem jest liczba wyrazów wymienionych w ciągu najbardziej produktywnego okresu 60 sekund [21].

Tradycyjny sposób ilościowej oceny fluencji słownej nie pozwala na zróżnicowanie tempa przeszukiwania zasobów (składowej poznawczej) od tempa reakcji polegającej na udzieleniu przez badanego odpowiedzi (składowej motorycznej). Abrahams wraz ze współpracownikami [39] w swoich badaniach na grupie pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym (SLA) zaproponowali użycie wskaźnika fluencji (*fluency index*, fi), który pozwala odzwierciedlić rzeczywisty wynik tego testu z pominięciem wpływu spowolnienia motorycznego (tab. I), co wydaje się mieć duże znaczenie w przypadku badań chorych z zaburzeniami ruchowymi, w tym pacjentów z HD. Procedura ta pozwala na wykonanie próby fluencji w wersji ustnej lub pisemnej. Następnie, pacjent wykonuje zindywidualizowane zadanie kontrolne polegające na odczytaniu wymienionych wcześniej słów (dla wersji ustnej) lub zapisaniu pod dyktando napisanych wcześniej spontanicznie słów (dla wersji pisemnej). Wyższy wskaźnik oznacza dłuższy czas myślenia oraz głębsze zaburzenia. Oczywiście w HD z racji zaburzeń grafomotorycznych możliwe byłoby zastosowanie jedynie wersji ustnej tego zadania. Z drugiej jednak strony, w HD czas kontrolnej próby czytania może zależeć również od nasilenia zaburzeń gałkoruchowych, które nie odgrywają roli w wykonaniu tradycyjnej próby fluencji. Być może bardziej zasadne byłoby stworzenie wersji z powtarzaniem słów przez pacjenta, co jednak wymagałoby bardzo złożonych pomiarów czasowych (sumowania czasu potrzebnego na wypowiedzenie każdego słowa przez pacjenta). Według naszej wiedzy wykorzystanie tej procedury badania fluencji słownej opracowanej przez Abrahams nie zostało jeszcze opisane w HD.

Tabela I. Współczynnik fluencji słownej wg Abrahams i wsp. [39]

$$fi = \frac{\text{czas trwania próby fluencji} - \text{czas wykonania warunku kontrolnego}}{\text{łączna liczba wygenerowanych przez pacjenta słów}}$$

Jakościowa ocena wykonania prób fluencji słownej

Wśród jakościowych wskaźników wykonania prób fluencji wyróżnia się dwie miary przeszukiwania zasobów: skupienia (*clusters*), będące miarą zdolności do zaplanowania i podtrzymania strategii przeszukiwania, oraz przełączenia (*switches*), odzwierciedlające

gotowość do zmiany strategii [40]. Skupienia oznaczają ciąg następujących po sobie ≥ 2 słów powiązanych w przypadku prób fluencji semantycznej znaczeniowo (np. kruk i wrona), bądź w próbach fluencji fonemicznej – fonetycznie (np. MAska, MArynarz). Przełączenia odpowiadają przejściom od jednego skupienia do kolejnego. Optymalny poziom wykonania prób fluencji wymaga od badanego obydwu zdolności, zarówno generowania skupień (*clustering*), poprzez wyodrębnianie podkategorii z większego systemu pojęciowego (np. ptaki spośród zwierząt), co czyni proces przeszukiwania i generowania słów bardziej efektywnym, a także przełączania (*switching*), czyli zmiany kategorii na inną w momencie wyczerpania aktualnie opracowywanej [21]. W literaturze opisano kilka sposobów wyodrębniania skupień [41-44]. Rzetelność tej metody analizy jest jednak ograniczona [45].

Zastosowanie prób fluencji słownej w diagnostyce różnicowej chorób neurodegeneracyjnych

Próby fluencji słownej są wykorzystywane zarówno w przesiewowej ocenie funkcji poznawczych jak i diagnostyce różnicowej chorób neurodegeneracyjnych. Próby fluencji słownej stanowią jeden z ważnych komponentów skal przesiewowych takich jak m.in. *Addenbrooke's Cognitive Examination*, *Mattis Dementia Rating Scale*, *Frontal Assessment Battery* czy *Montreal Cognitive Assessment* [46]. W diagnostyce różnicowej choroby Alzheimera (*Alzheimer's disease*, AD) i otępienia czołowo-skroniowego (*frontotemporal dementia*, FTD) wykorzystuje się porównanie wykonania prób fluencji fonemicznej i semantycznej. Niektórzy autorzy sugerują, iż pacjenci z AD uzyskują niższe wyniki w próbach fluencji semantycznej, zaś pacjenci z FTD ujawniają głębsze deficyty fluencji fonemicznej [47]. Ponadto użycie wulgaryzmów w toku wykonywania prób fluencji jest częstsze w FTD niż w AD [48]. Próby fluencji różnicują też pomiędzy atypowymi zespołami parkinsonowskimi a chorobą Alzheimera, a także również w obrębie atypowych zespołów parkinsonowskich [49]. Porównanie wykonania prób fluencji przez pacjentów z AD, HD oraz z PD wskazuje na dominację deficytu semantycznego w AD oraz deficyt wykonawczy w PD, o czym świadczy pozytywny wpływ podpowiedzi na wykonanie zadania w PD, którego nie obserwuje się w AD [50]. Ponadto, pacjenci z PD uzyskują niższe od osób z AD wyniki w próbach fluencji działania [51]. U badanych z PD stwierdza się trudności w przełączaniu się, zaś w AD stwierdza się problemy dotyczące pamięci semantycznej, co przejawia się trudnościami z generowaniem skupień w AD oraz problemami w przełączeniu się w PD [52].

Zarówno w HD [53], jak i w PD [54] stwierdzono deficyty w obrębie fluencji fonemicznej i semantycznej. Wyniki prób fluencji różnicują pomiędzy osobami z HD i AD, potwierdzając dominujący deficyt wykonawczy w HD i dysfunkcję semantyczną w AD [55, 56]. Nie stwierdzono jednak różnic pomiędzy osobami z rodzinie uwarunkowaną AD a pacjentami z HD [57], oraz między pacjentami z HD, AD i z otępieniem naczyniowym [58]. Wzorzec zaburzeń fluencji słownej jest podobny w HD i postępującym porażeniu ponadjądrowym i wskazuje na dominujące problemy w zakresie inicjowania strategii przeszukiwania zasobów [59]. Trudności te wiążą się z uszkodzeniami przyśrodkowej powierzchni płatów czołowych [60].

Specyfika oceny fluencji słownej w HD

W HD miary fluencji są użytecznymi narzędziami oceniającymi nasilenie zaburzeń poznawczych [61]. Wyniki prób fluencji, które w HD zależą w dużym stopniu od sprawności werbalnej i szybkości psychomotorycznej, dobrze różnicują pacjentów od osób zdrowych [18, 53]. W HD obserwuje się zarówno obniżenie ogólnego wyniku prób fluencji słownej jak i wskaźników jakościowych – skupień i przełączeń [62].

Poziom wykonania prób fluencji w HD jest związany z nasileniem i specyfiką zaburzeń ruchowych, pacjenci z większym nasileniem bradykinezji i sztywności osiągają niższe wyniki w próbach fluencji słownej [63]. Testy neuropsychologiczne, które wykazują największą czułość na progresję HD wymagają zazwyczaj zaangażowania motoryki, a ich poziom wykonania w dużym stopniu zależy od czynników (gałko)ruchowych np. *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) [64, 65]. Wprowadzenie do badań fluencji u pacjentów z HD metody opracowanej przez Abrahams i wsp. [39] pod kątem pacjentów z SLA pozwoliłoby ocenić na ile obniżenie wyników prób fluencji słownej wynika z czynników związanych ze spowolnieniem czysto motorycznym. Wydaje się, iż poziom wykonania prób fluencji słownej w HD jest uwarunkowany wieloczynnikowo. Na wyniki testów fluencji istotny wpływ ma ogólne spowolnienie procesów poznawczych, które obserwuje się już na bardzo wczesnych etapach choroby. Skutkuje ono mniejszą produktywnością w zadaniach poznawczych ze względu na wolniejsze tempo wykonania czy też reagowania na bodźce [1, 7]. Na zaawansowanym etapie HD dyzartria może uniemożliwić wykonanie prób fluencji słownej.

Obserwowana często dysproporcja między lepiej zachowaną fluencją semantyczną a głęboko zaburzoną fluencją fonemiczną sugeruje znaczący wpływ dysfunkcji wykonawczych w obniżeniu wyników prób fluencji. Pacjenci z HD mają trudności zarówno w zakresie inicjowania działania i generowania strategii, zmiany nastawienia poznawczego (sztywność poznawcza m.in. w postaci tendencji perseweracyj-

nych). Ujawniają również zaburzenia w zakresie kontroli poznawczej, które uniemożliwiają dostrzeżenie i korektę popełnianych błędów [1]. Nie jest też jasne, na ile wyniki prób fluencji słownej w HD są zależne od zdolności aktualizacji słów. W HD obserwuje się łagodne trudności w nazywaniu konfrontacyjnym – błędy semantyczne i percepcyjne [66-68]. Profil zaburzeń językowych w HD jest spójny z profilem obserwowanym u pacjentów z uszkodzeniem prążkowiec i innej etiologii [69].

Jakościowa analiza prób fluencji wykonywanych w HD znajduje kliniczne zastosowanie ze względu na postępujące zmiany w obszarach czołowo-prążkowiowych, których uszkodzenie skutkuje sztywnością manifestującą się w ograniczeniu zdolności do przełączania się między zadaniami czy podkategoriami. Pacjenci z HD mają w związku z tym trudności ze zmianą nastawienia poznawczego w momencie wyczerpania możliwości dalszego generowania słów z wybranej uprzednio podkategorii. Obserwuje się również kłopoty z prawidłowym wykonaniem następujących po sobie prób fluencji, w efekcie czego pacjent, przykładowo, wykonujący próbę fluencji semantycznej – zwierzęta po próbie fluencji fonemicznej z literą „P” może wymieniać zwierzęta jedynie na literę „P”, ponieważ poprzednie zadanie wymagało od niego wymieniać słów rozpoczynających się od tej litery. Prospektywna ocena strategii stosowanych przez pacjentów w HD w próbach fluencji słownej wskazuje na postępującą redukcję przełączania się pomiędzy kategoriami przy zachowanej zdolności generowania słów w ramach skupień [70, 71].

Próby fluencji w ocenie progresji choroby Huntingtona

Próby fluencji werbalnej są użytecznym narzędziem do oceny progresji zaburzeń poznawczych

w przebiegu HD. Deficyty w zakresie fluencji słownej są obserwowane na przedklinicznym etapie HD, a pojawienie się deficytów fluencji semantycznej wiąże się z krótszym przewidywanym czasem do diagnozy HD [72].

Próby fluencji słownej są istotną składową testów przesiewowej oceny funkcji poznawczych, czułych na progresję zaburzeń w HD, takich jak *Addenbrooke's Cognitive Examination* [73] oraz *Frontal Assessment Battery* [74].

W toku trwania choroby obserwuje się nasilenie trudności w zakresie przełączania się między podkategoriami, natomiast zdolność do generowania skupień pozostaje bez zmian, co jest zgodne z profilem poznawczym w HD (zaburzeniami funkcji wykonawczych przy zachowanej pamięci semantycznej) [70, 71].

Dość szybka progresja zaburzeń w próbach fluencji powoduje konieczność ich doboru do poziomu funkcjonowania pacjenta. Pacjenci na przedklinicznym stadium choroby mogą wykonywać bardziej obciążające próby, wymagające sprawnego przełączania się między kryteriami przeszukiwania (*alternating fluency*). Próby fluencji fonemicznej znajdują zastosowanie od etapu przedklinicznego do etapu umiarkowanego. Na bardziej zaawansowanych etapach choroby fluencja fonemiczna wykazuje „efekt podłogi” (*floor effect*) i zasadne wydaje się jedynie zastosowanie prób fluencji semantycznej.

Przykłady kliniczne

Poniższe przykłady kliniczne (tab. II) pokazują, iż próby fluencji słownej odzwierciedlają progresję objawów w HD. Jednakże, dynamika zmian w zakresie fluencji słownej nie zawsze jest spójna z tempem progresji objawów ruchowych.

Tabela II. Wyniki prospektywnej oceny wykonania prób fluencji u przykładowych pacjentów z HD

nr pacjenta /płeć	wiek pojawienia się pierwszych objawów	wiek diagnozy	wiek w momencie badania	UHDRS skala ruchowa	fluencja fonemiczna M / K / P	fluencja fonemiczna – suma	fluencja semantyczna – zwierzęta
nr 1 – M	61 r.ż. – ruchowe	62	63	18	7 / 12 / 7	26	–
			64	20	7 / 8 / 8	23	13
			65	32	6 / 5 / 7	18	11
			66	38	7 / 8 / 9	24	12
			67	38	7 / 5 / 8	20	15
			68	49	7 / 5 / 6	18	6
			69	54	4 / 4 / 8	16	6
nr 2 – K	48 r.ż. – ruchowe	59	59	57	2 / 7 / 2	11	5
			60	70	2 / 4 / 1	7	4
			61	73	1 / 2 / 0	3	4
			62	85	0 / 0 / 0	0	0
nr 3 – M	50 r.ż. – ruchowe	50	53	12	15 / 25 / 18	58	21
			54	27	20 / 16 / 17	53	28
			55	21	13 / 17 / 8	38	18
			56	31	16 / 12 / 7	35	21
			57	39	10 / 17 / 9	36	17
			58	42	11 / 10 / 7	28	17

Podsumowanie

Próby fluencji słownej są przydatnymi narzędziami w ocenie funkcji poznawczych w chorobie Huntingtona. Wykazują one czułość na progresję objawów HD, co może być związane z wieloczynnikowymi uwarunkowaniami poziomu wykonania tych prób. Wyniki prób fluencji słownej są zależne od funkcji wykonawczych i językowych, tempa przetwarzania informacji i czynników motorycznych. Nie wiadomo natomiast, jaka część wariacji wyników prób fluencji zależy od czynników innych niż wykonawcze. Deficy-

ty w zakresie fluencji słownej należą do pierwszych objawów HD, w ocenie progresji objawów w toku choroby szersze wykorzystanie znajduje fluencja semantyczna niż fonemiczna, gdyż u pacjentów w umiarkowanym stadium zaawansowania choroby często obserwuje się „efekt podłogi”, co uniemożliwia obserwację dalszych zmian.

W trakcie przygotowywania manuskryptu EJS otrzymywała stypendium MNiSW dla wybitnych młodych naukowców.

Piśmiennictwo / References

- Craufurd D, Snowden J. Neuropsychological and neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. [in:] Huntington's Disease. Bates G, Tabrizi S, Jones L (ed). Oxford Univ, NY 2014: 36-65.
- Sławek J, Sołtan W, Sitek EJ. Choroba Huntingtona – patogeneza, diagnostyka i leczenie (w dwudziestą rocznicę odkrycia genu). *Pol Prz Neurol* 2013, 9(3): 85-95.
- Pringsheim T, Wiltshire K, Day L, et al. The incidence and prevalence of Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2012, 27(9): 1083-1091.
- Roos RAC. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis* 2010, 5: 40.
- Thompson JC, Harris J, Sollom AC, et al. Longitudinal evaluation of neuropsychiatric symptoms in Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012, 24(1): 53-60.
- van Duijn E, Kingma EM, van der Mast RC. Psychopathology in verified Huntington's disease gene carriers. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007, 19(4): 441-448.
- Paulsen JS. Cognitive impairment in Huntington disease: diagnosis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011, 11(5): 474-483.
- Tabrizi SJ, Scahill RI, Owen G, et al. Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data. *Lancet Neurol* 2013, 12(7): 637-649.
- Harrington DL, Smith MM, Zhang Y, et al. Cognitive domains that predict time to diagnosis in prodromal Huntington disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012, 83(6): 612-619.
- Stout JC, Paulsen JS, Queller S, et al. Neurocognitive signs in prodromal Huntington disease. *Neuropsychol* 2011, 25(1): 1-14.
- Paulsen JS, Smith MM, Long JD. Cognitive decline in prodromal Huntington Disease: implications for clinical trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013, 84(11): 1233-1239.
- Peinemann A, Schuller S, Pohl C, et al. Executive dysfunction in early stages of Huntington's disease is associated with striatal and insular atrophy: a neuropsychological and voxel-based morphometric study. *J Neurol Sci* 2005, 239(1): 11-19.
- Papp KV, Kaplan RF, Snyder PJ. Biological markers of cognition in prodromal Huntington's disease: a review. *Brain Cogn* 2011, 77(2): 280-291.
- Montoya A, Pelletier M, Menear, et al. Episodic memory impairment in Huntington's disease: a meta-analysis. *Neuropsychol* 2006, 44(10): 1984-1994.
- Ho AK, Sahakian BJ, Brown RG, et al. Profile of cognitive progression in early Huntington's disease. *Neurol* 2003, 61(12): 1702-1706.
- Albert ML, Feldman RG, Willis AL. The 'subcortical dementia' of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974, 37(2): 121-130.
- Albert ML. Subcortical dementia: historical review and personal view. *Neurocase* 2005, 11(4): 243-245.
- Zakzanis KK. The subcortical dementia of Huntington's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998, 20(4): 565-578.
- Poudel GR, Stout JC, Dominguez D JS, et al. White matter connectivity reflects clinical and cognitive status in Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 2014, 65: 180-187.
- Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. *Neuropsychological assessment*. Oxford Univ Press, Oxford 2012.
- Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. *A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms, and commentary*. Oxford Univ Press, Oxford 2008.
- Szepietowska EM, Gawda B. *Ścieżkami fluencji werbalnej*. UMCS, Lublin 2011.
- Piskunowicz M, Bieliński M, Zgliński A i wsp. Testy fluencji słownej – zastosowanie w diagnostyce neuropsychologicznej. *Psychiatr Pol* 2013, 47(3): 475-485.
- Rende B, Ramsberger G, Miyake A. Commonalities and differences in the working memory components underlying letter and category fluency tasks: a dual-task investigation. *Neuropsychol* 2002, 16(3): 309-321.
- Suchy Y, Kraybill ML, Gidley Larson JC. Understanding design fluency: Motor and executive contributions. *J Int Neuropsychol Soc* 2010, 16(1): 26-37.
- Baldo JV, Shimamura AP, Delis DC, et al. Verbal and design fluency in patients with frontal lobe lesions. *J Int Neuropsychol Soc* 2001, 7(5): 586-596.
- Baldo JV, Schwartz S, Wilkins D, et al. Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping. *J Int Neuropsychol Soc* 2006, 12(6): 896-900.
- Henry JD, Crawford JR. A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. *Neuropsychol* 2004, 18(2): 284-295.
- Costafreda SG, Fu CH, Lee L, et al. A systematic review and quantitative appraisal of fMRI studies of verbal fluency: role of the left inferior frontal gyrus. *Hum Brain Mapping* 2006, 27(10): 799-810.
- Stuss DT, Paxon Alexander M, et al. The effects of focal anterior and posterior brain lesions on verbal fluency. *J Int Neuropsychol Soc* 1998, 4: 265-278.
- Piatt AL, Fields JA, Paolo AM, et al. Action (verb naming) fluency as an executive function measure: convergent and divergent evidence of validity. *Neuropsychol* 1999, 37(13): 1499-1503.
- Piatt AL, Fields JA, Paolo AM, et al. Action verbal fluency normative data for the elderly. *Brain Lang*. 2004, 89(3): 580-583.

33. Piatt AL, Fields JA, Paolo AM, et al. Lexical, semantic, and action verbal fluency in Parkinson's disease with and without dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* 1999, 21(4): 435-443.
34. Woods SP, Scott JC, Sires DA, et al. Action (verb) fluency: test-retest reliability, normative standards, and construct validity. *J Int Neuropsychol Soc* 2005, 11(4): 408-415.
35. Downes JJ, Sharp HM, Costal BM, et al. Alternating fluency in Parkinson's disease. An evaluation of the attentional control theory of cognitive impairment. *Brain* 1993, 116(4): 887-902.
36. Zec RF, Landreth ES, Fritz S, et al. A comparison of phonemic, semantic, and alternating word fluency in Parkinson's disease. *Arch Clin Neuropsychol* 1999, 14(3): 255-264.
37. Marshall DF, Strutt AM, Williams AE, et al. Alternating verbal fluency performance following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2012, 19(12): 1525-1531.
38. Daniluk B, Szepietowska EM, Bukowska M. Fluencja słowna u osób z depresją w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. *Neuropsychiatria Neuropsychol* 2009, 4(3-4): 126-136.
39. Abrahams S, Leigh PN, Harvey A, et al. Verbal fluency and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neuropsychol* 2000, 38(6): 734-747.
40. Jodzio K. Neuropoznawcze korelaty spadku fluencji słownej po udarze prawej półkuli mózgu. *Stud Psychol* 2006, 44(2): 5-18.
41. Tröster AI, Warmflash V, Osorio I, et al. The roles of semantic networks and search efficiency in verbal fluency performance in intractable temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1995, 21(1): 19-26.
42. Robert P, Migneco V, Marmod D, et al. Verbal fluency in schizophrenia: The role of semantic clustering in category instance generation. *Eur Psychiatry* 1997, 12(3): 124-129.
43. Troyer AK, Moscovich M, Winocur G. Clustering and switching as two components of verbal fluency: Evidence from younger and older healthy adults. *Neuropsychol* 1997, 11(1): 138-146.
44. Kosmidis MH, Vlahou CH, Panagiotaki P, et al. The verbal fluency task in the Greek population: normative data, and clustering and switching strategies. *J Int Neuropsychol Soc* 2004, 10(2): 164-172.
45. Ross TP. The reliability of cluster and switch scores for the Controlled Oral Word Association Test. *Arch Clin Neuropsychol* 2003, 18(2): 153-164.
46. Cullen B, O'Neill B, Evans JJ, et al. A review of screening tests for cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007, 78(8): 790-799.
47. Rascovsky K, Salmon DP, Hansen LA, et al. Disparate letter and semantic category fluency deficits in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychol* 2007, 21(1): 20-30.
48. Ringman JM, Kwon E, Flores DL, et al. The use of profanity during letter fluency tasks in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Cogn Behav Neurol* 2010, 23(3): 159-164.
49. Bak TH, Crawford LM, Hearn VC, et al. Subcortical dementia revisited: similarities and differences in cognitive function between progressive supranuclear palsy (PSP), corticobasal degeneration (CBD) and multiple system atrophy (MSA). *Neurocase* 2005, 11(4): 268-273.
50. Randolph C, Braun AR, Goldberg TE, et al. Semantic fluency in Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's disease: Dissociation of storage and retrieval failures. *Neuropsychol* 1993, 7(1): 82-88.
51. McDowd J, Hoffman L, Rozek E, et al. Understanding verbal fluency in healthy aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Neuropsychol* 2011, 25(2): 210-225.
52. Troyer AK, Moscovitch M, Winocur G, et al. Clustering and switching on verbal fluency tests in Alzheimer's and Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 1998, 4(2): 137-143.
53. Henry JD, Crawford JR, Phillips LH. A meta-analytic review of verbal fluency deficits in Huntington's disease. *Neuropsychol* 2005, 19(2): 243-252.
54. Henry JD, Crawford JR. Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc* 2004, 10(4): 608-622.
55. Tröster AI, Salmon DP, McCullough D, et al. A comparison of the category fluency deficits associated with Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain Lang* 1989, 37(3): 500-513.
56. Hodges JR, Salmon DP, Butters N. Differential impairment of semantic and episodic memory in Alzheimer's and Huntington's diseases: a controlled prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990, 53(12): 1089-1095.
57. Arango-Lasprilla JC, Rogers H, Lengenfelder J, et al. Cortical and subcortical diseases: do true neuropsychological differences exist? *Arch Clin Neuropsychol* 2006, 21(1): 29-40.
58. Barr A, Brandt J. Word-list generation deficits in dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* 1996, 18(6): 810-822.
59. Rosser AE, Hodges JR. The Dementia Rating Scale in Alzheimer's disease, Huntington's disease and progressive supranuclear palsy. *J Neurol* 1994, 241(9): 531-536.
60. Reverberi C, Laiacona M, Capitani E. Qualitative features of semantic fluency performance in mesial and lateral frontal patients. *Neuropsychol* 2006, 44(3): 469-478.
61. Sitek EJ, Sołtan W, Sławek J. Rola neuropsychologa w diagnostyce i leczeniu choroby Huntingtona. *Post Psychiatry Neurol* 2011, 20(1): 23-31.
62. Tröster AI, Fields JA, Testa JM, et al. Cortical and subcortical influences on clustering and switching in the performance of verbal fluency tasks. *Neuropsychol* 1998, 36(4): 295-304.
63. Hart EP, Marinus J, Burgunder JM, et al. Better global and cognitive functioning in choreatic versus hypokinetic-rigid Huntington's disease. *Mov Disord* 2013, 28(8): 1142-1145.
64. Blekher T, Weaver MR, Marshall J, et al. Visual scanning and cognitive performance in pre-diagnostic and early-stage Huntington's disease. *Mov Disord* 2009, 24(4): 533-540.
65. Hart EP, Dumas EM, Schoonderbeek A, et al. Motor dysfunction influence on executive functioning in manifest and premanifest Huntington's disease. *Mov Disord* 2014, 29(3): 320-326.
66. Hodges JR, Salmon DP, Butters N. The nature of the naming deficit in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain* 1991, 114(4): 1547-1558.
67. Podoll K, Caspary P, Lange HW, et al. Language Functions in Huntington's disease. *Brain* 1988, 111(6): 1475-1503.
68. Frank EM, McDade HL, Scott WK. Naming in dementia secondary to Parkinson's, Huntington's, and Alzheimer's diseases. *J Commun Disord* 1996, 29(3): 183-197.
69. Chenery HJ, Copland DA, Murdoch BE. Complex language functions and subcortical mechanisms: evidence from Huntington's disease and patients with non-thalamic subcortical lesions. *Int J Lang Commun Disord* 2002, 37(4): 459-74.
70. Rich JB, Troyer AK, Bylsma SW, et al. Longitudinal analysis of phonemic clustering and switching during word-list generation in Huntington's disease. *Neuropsychol* 1999, 13(4): 525-531.
71. Ho AK, Sahakian BJ, Robbins TW, et al. Verbal fluency in Huntington's disease: a longitudinal analysis of phonemic and semantic clustering and switching. *Neuropsychol* 2002, 40(8): 1277-1284.
72. Larsson MU, Almkvist O, Luszcz MA, et al. Phonemic fluency deficits in asymptomatic gene carriers for Huntington's disease. *Neuropsychol* 2008, 22(5): 596-605.
73. Begeti F, Tan AY, Cummins GA, et al. The Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised accurately detects cognitive decline in Huntington's disease. *J Neurol* 2013, 260(11): 2777-2785.
74. Rodrigues GR, Souza CP, Cetlin RS, et al. Use of the frontal assessment battery in evaluating executive dysfunction in patients with Huntington's disease. *J Neurol* 2009, 256(11): 1809-1815.