

CHOROBY UKŁADU POZAPIRAMIDOWEGO

Magdalena Tomczyk, Ewa Betscher

Received: 02.03.2007

Accepted: 08.03.2007

Published: 31.03.2007

Analiza kwalifikacji chorych z chorobą Parkinsona do leczenia operacyjnego

Analysis of qualification of patients with Parkinson's disease for surgical treatment

Klinika Neurologii 10. Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką w Bydgoszczy.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Zdzisław Maciejek

Correspondence to: Magdalena Tomczyk, Klinika Neurologii, 10. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ, ul. Powstańców Warszawy 5, 85-915 Bydgoszcz, tel.: 052 378 70 87, e-mail: mpfz@wp.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Wstęp i cel pracy: Leczenie farmakologiczne choroby Parkinsona nie zawsze pozwala osiągnąć kontrolę objawów. Stąd zainteresowanie zabiegami stereotaktycznymi polegającymi na trwałym (w wyniku ablacji) lub czasowym (po wszczepieniu stymulatora) zahamowaniu nadmiernie odhamowanych przez proces chorobowy struktur układu pozapiramidowego. Celem pracy była analiza przyczyn wykluczenia z leczenia operacyjnego chorych kierowanych do Kliniki Neurochirurgii 10. WSKzP w Bydgoszczy. Wskazania do zabiegu były weryfikowane w czasie pobytu diagnostycznego pacjentów w Klinice Neurologii. **Materiał i metody:** Od stycznia 2003 do grudnia 2004 roku w Klinice Neurologii hospitalizowano w celu kwalifikacji do leczenia operacyjnego 86 chorych (59 mężczyzn i 27 kobiet) w wieku od 29 do 81 lat. Kwalifikację opierano na następujących kryteriach: 1. Rozpoznanie idiopatycznej choroby Parkinsona. 2. Czas trwania choroby powyżej 5 lat. 3. Dobra odpowiedź na leczenie preparatami lewodopy. 4. Wykluczenie otępienia i depresji (MMSE i MADRS). 5. Brak znaczących odchyłeń w badaniu neuroobrazowym (MR/TK). 6. Wykorzystanie możliwości leczenia zachowawczego. **Wyniki:** Z leczenia operacyjnego wyłączono 45 pacjentów (52%). Najczęstszymi przyczynami wykluczenia z leczenia było niewykorzystanie możliwości leczenia zachowawczego i znacznie nasiloną depresją – odpowiednio po 19 chorych (42%). U 16 chorych (35.5%) nie potwierdzono rozpoznania idiopatycznej choroby Parkinsona. W 28% (13 pacjentów) przyczyną dyskwalifikacji było otępienie. Dziewięciu chorych (20%) chorowało krócej niż 5 lat. **Wnioski:** Decyzję o skierowaniu pacjenta na zabieg operacyjny podejmowano często mimo możliwości leczenia zachowawczego. Lekarz prowadzący nie powinien ulegać presji chorego, lecz jednoznacznie przedstawić wskazania do leczenia operacyjnego, jego zalety i ograniczenia.

SŁOWA KLUCZOWE: choroba Parkinsona, operacje stereotaktyczne, kryteria kwalifikacji

Summary

Background and objective: Pharmacotherapy of Parkinson's disease not always enables controlling the symptoms. As the results there is growing interest in stereotactic surgery, which is permanent (after ablation) or temporary (after stimulator implantation) inhibition of too exhibited structures of extrapyramidal system due to development of the disease. The aim of this paper was the analysis of the causes of disqualification from surgical treatment of patients with Parkinson's disease, who were directed to Neurosurgical Department of Mili-

tary Clinical Hospital in Bydgoszcz. Recommendations for an operation were verified during the diagnostic stay of the patients in the Department of Neurology. **Material and methods:** From January 2003 to December 2004, 86 patients (59 male and 27 female), from the age of 29 to 81, were admitted to Department of Neurology in order to be qualified for surgical treatment. The qualification criteria included: 1. Diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. 2. At least 5 years since the onset of symptoms. 3. Good responsiveness to levodopa. 4. Exclusion of severe dementia and depression (MMSE and MADRS). 5. Good results of neuroimaging (MRI/CT). 6. Optimal pharmacological therapy before surgery. **Results:** 45 patients were disqualified from surgical treatment (52%). The most common reason for disqualification was deficient pharmacological therapy before surgery and significantly increased depression – the same number of 19 patients (42%) in both groups. In 16 patients (35.5%), the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease was not confirmed. In 28% (13 patients) the reason for disqualification was dementia. Nine patients (20%) did not qualify since they been ill for less than 5 years. **Conclusions:** The decisions to send patients to hospital for surgery were often made even though the pharmacological therapy was incomplete. A doctor should never get pressurized by patients, but always clearly present acceptable recommendations for surgical treatment, its advantages and disadvantages.

KEY WORDS: Parkinson's disease, stereotactic surgery, qualification criteria

WSTĘP

W leczeniu choroby Parkinsona ciągle oczekiwany jest przełom, jakim byłoby pozyskanie leku o działaniu przyczynowym. Jednak wobec braku znajomości bezpośredniego czynnika sprawczego przyspieszonego zaniku komórek dopaminergicznych w istocie czarnej, leczenie choroby Parkinsona pozostaje postępowaniem objawowym⁽¹⁾. Kolejne etapy zaawansowania choroby wymagają odmiennych strategii terapeutycznych. Farmakoterapia z wykorzystaniem agonistów dopaminy, preparatów lewodopy czy coraz rzadziej leków cholinolitycznych, nie zawsze pozwala na uzyskanie zadowalającej kontroli objawów. Ograniczenia te stają się szczególnie wyraźne w zaawansowanej postaci choroby, gdy towarzyszą im objawy uboczne terapii lewodopą pod postacią nasilonych fluktuacji ruchowych i dyskinez⁽²⁾. Ważną alternatywę dla chorych z zaawansowaną chorobą Parkinsona stanowi leczenie chirurgiczne⁽³⁾. W latach 90. ubiegłego wieku nastąpił widoczny wzrost zainteresowania możliwościami neurochirurgii czynnościowej w leczeniu tej jednostki chorobowej. Spowodowane to było przede wszystkim znaczącym postępem w poznaniu anatomii, fizjologii i patofizjologii układu pozapiramidowego, rozwojem technik neurochirurgicznych oraz udoskonaleniem metod neuroobrazowania⁽⁴⁾. Nie bez znaczenia był fakt wystąpienia powikłań przewlekłego leczenia lewodopą i ograniczone możliwości interwencji farmakologicznej w tych przypadkach. Szacuje się, że obecnie ok. 10-20% chorych kwalifikuje się do leczenia operacyjnego z powodu choroby Parkinsona – mniej więcej tyle samo, co przed erą lewodopy⁽⁵⁾. Zadowalające efekty leczenia operacyjnego można osiągnąć u pacjentów z poprawnym rozpoznaniem choroby Parkinsona, którego postawienie nie jest łatwe, bowiem zespół parkinsonowski występuje w przebiegu wielu chorób neurodegeneracyjnych⁽⁶⁾. Zabiegi stereotaktyczne przeprowadzane w chorobie Parkinsona mają na celu trwałe (w wyniku ablacji) lub czasowe

(po wszczepieniu stymulatora) zahamowanie nadmierne odhamowanych przez proces chorobowy struktur układu pozapiramidowego. W Polsce, ze względu na wysoki koszt stymulatorów, przeprowadza się przede wszystkim operacje ablacyjne – palidotomię w przypadku nasilonych dyskinez oraz sztywności i spowolnienia⁽⁷⁾, oraz talamotomię, gdy dominującym objawem jest drżenie⁽⁸⁾. Zarówno gałka biała, jak i wzgórze stanowią cel operacji ze wszczepieniem stymulatora, jednak najlepsze efekty przynosi głęboka stymulacja mózgu w okolicy jądra niskowzgórzowego⁽⁹⁾.

Celem pracy była ocena przyczyn wyłączenia chorych kierowanych z rozpoznaniem choroby Parkinsona z leczenia operacyjnego w Klinice Neurochirurgii 10. Wojskowego Szpitala Klinicznego. Wskazania do zabiegu były weryfikowane w czasie pobytu diagnostycznego chorych w Klinice Neurologii 10. Wojskowego Szpitala Klinicznego.

MATERIAŁ I METODY

Od stycznia 2003 do grudnia 2004 roku w Klinice Neurologii 10. WSK hospitalizowano w celu kwalifikacji do leczenia operacyjnego 86 chorych (59 mężczyzn i 27 kobiet), w wieku od 29 do 81 lat (średnio 61 lat), z rozpoznaniem choroby Parkinsona. U wszystkich pacjentów przeprowadzono szczegółowe badanie podmiotowe i przedmiotowe, wykonano badanie obrazowe mózgowia (TK lub RM) oraz rozszerzone badanie neuropsychologiczne, obejmujące ocenę funkcji poznawczych za pomocą MMSE, testu pamięci wzrokowej Bentona, testu pamięci świeżej 10 słów Reya, testu Stroopa do oceny werbalnej pamięci operacyjnej i Trial Making Test A i B do oceny wzrokowo-przestrzennej pamięci operacyjnej. Średni czas trwania choroby wynosił 9,5 roku (od 2 do 30 lat). Wszyscy chorzy byli leczeni lewodopą, średnio przez 7 lat (od 0,5 do 30 lat), w dawce od 125 mg/d do 3500 mg/d (średnio 925 mg/d). Stopień zaawansowania choroby wg Hoehn-Yahra w okresie *off* wynosił od 1 do 5 pkt (średnio 3 pkt). Kwalifikację opierano na na-

stępujących kryteriach⁽¹⁰⁾: 1. Rozpoznanie idiopatycznej choroby Parkinsona. 2. Czas trwania choroby powyżej 5 lat. 3. Zachowana odpowiedź na leczenie lewodopą. 4. Wykluczenie otępienia (MMSE>24 pkt) i depresji (MADRS<19 pkt). 5. Brak znaczących odchyłań w badaniu neuroobrazowym (MR/TK). 6. Wykorzystanie dostępnych możliwości leczenia zachowawczego.

WYNIKI

Wyniki przeprowadzonej analizy przedstawia tabela 1. Z leczenia operacyjnego wykluczono 45 chorych (52%). Najczęstszą przyczyną dyskwalifikacji (42%) było niewykorzystanie dostępnych metod leczenia zachowawczego. Pacjenci leczeni byli najczęściej wyłącznie preparatami lewodopy, u 7 chorych stosowana dawka nie przekraczała 500 mg/d. Równie częstą przyczyną niezakwalifikowania chorego do operacji była znacznie nasilona depresja. U 16 pacjentów z badanej grupy (35,5%) zweryfikowano rozpoznanie choroby Parkinsona. Najczęstszym rozpoznaniem był parkinsonizm miazdźcowy, co sugerowała przede wszystkim obecność objawów ogniskowych w badaniu neurologicznym, zmian naczyniopochodnych w badaniach obrazowych oraz naczyniowych czynników ryzyka. W trzech przypadkach diagnoza zweryfikowano jako chorobę rozsianych ciał Lewy'ego, sugerując się wczesnym wystąpieniem zaburzeń poznawczych o falującym przebiegu (poniżej 12 miesięcy od wystąpienia zespołu parkinsonowskiego) oraz obecnością objawów wytwórczych, przede wszystkim omamów wzrokowych i usystematyzowanych urojeń. W jednym przypadku rozpoznano postępujące porażenie nadjądrowe (PSP), w związku ze stwierdzeniem porażenia pionowych ruchów gałek ocznych, symetrycznym początkiem objawów zespołu pozapiramidowego z dominującym spowolnieniem i sztywnością, przy braku

drżenia, wczesnym wystąpieniem częstych upadków oraz szybkim wyczerpaniem odpowiedzi na leczenie lewodopą. U chorej, u której rozpoznano zwyrodnienie korowo-podstawne, początek objawów był asymetryczny z obecnością dystonii kończyny górnej oraz występował całkowity, od początku choroby, brak odpowiedzi na leczenie lewodopą. W przypadku choroby Alzheimera zaburzenia funkcji poznawczych wyprzedzały wystąpienie objawów zespołu parkinsonowskiego. Badanie obrazowe głowy wykazało zanik korowy głównie w obrębie płatów skroniowych, a testy neuropsychologiczne ujawniły korowy charakter otępienia. W jednym przypadku drżenia samoistnego u chorego nie występowały inne, poza drżeniem, objawy osiowej choroby Parkinsona, brak było pozytywnej odpowiedzi na leczenie lewodopą, a poprawę przyniosło zastosowanie propranololu. U jednej pacjentki rozpoznanie dystonii uogólnionej sugerował charakter ruchów mimowolnych kończyn oraz brak poprawy po leczeniu lewodopą. W trzech przypadkach rozpoznano zespół parkinsonowski o nieustalonym podłożu. Dziesięciu chorych nie spełniało kryterium odpowiedniego czasu obserwacji – 2 zostało skierowanych po 2 latach, a 4 po 3 latach od wystąpienia objawów.

OMÓWIENIE

Liczba chorych kierowanych do leczenia operacyjnego z powodu choroby Parkinsona stale rośnie. W jednym z badań oceniono, że takie postępowanie rozważa ponad 94% neurologów⁽¹¹⁾. Warunkiem uzyskania oczekiwanego efektu leczenia operacyjnego jest właściwa kwalifikacja pacjenta. Podstawowym kryterium jest rozpoznanie idiopatycznej choroby Parkinsona. Mimo znacznego rozpowszechnienia tego schorzenia, postawienie właściwego rozpoznania, szczególnie na wczesnym etapie choroby, jest trudne. Szacuje się, że w 5-10% choroba Par-

Przyczyny wyłączenia chorych z leczenia operacyjnego z powodu choroby Parkinsona															
Niewykorzystanie dostępnych możliwości leczenia zachowawczego		Depresja (MADRS>19 pkt)				Wykluczenie idiopatycznej choroby Parkinsona				Otępienie (MMSE<24 pkt)				Czas trwania choroby <5 lat	
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
19	42	19	42	16	35,5	13	28	9	20						
Weryfikacja wstępnego rozpoznania choroby Parkinsona															
Parkinsonizm miazdźcowy		DLBD		PSP		CBD		Choroba Alzheimera		Drżenie samoistne		Dystonia uogólniona		Zespół parkinsonowski o innym podłożu	
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
5	11,1	3	6,6	1	4,5	1	4,5	1	4,5	1	4,5	1	4,5	3	6,6
N – liczba chorych; DLBD – choroba rozsianych ciał Lewy'ego; PSP – postępujące porażenie nadjądrowe; CBD – zwyrodnienie korowo-podstawne															

Tabela 1. Analiza kwalifikacji chorych z chorobą Parkinsona do leczenia operacyjnego

kinsona pozostaje niezdiagnozowana. Jednocześnie ok. 20% przypadków rozpoznanych jako choroba Parkinsona w badaniach autopsyjnych okazuje się zespołem parkinsonowskim o innym podłożu^(6,12). Wobec braku odpowiednio czułych i swoistych markerów choroby, rozpoznanie stawiane jest na podstawie obrazu klinicznego i po wykluczeniu innych przyczyn obserwowanych objawów. Właściwą diagnozę ułatwia odpowiednio długi okres obserwacji chorego. U ponad 1/3 pacjentów z badanej grupy zweryfikowano rozpoznanie idiopatycznej choroby Parkinsona. Najczęstszą przyczyną wykluczenia chorych z leczenia operacyjnego było niewykorzystanie dostępnych metod leczenia farmakologicznego. Pacjenci leczeni byli najczęściej wyłącznie preparatami lewodopy. U niektórych stosowana dawka nie przekraczała 500 mg/d, co utrudnia realną ocenę skuteczności leczenia. Stwierdzenie braku reakcji na stopniowo zwiększane dawki lewodopy (min. 1000 mg/d, maks. 2000 mg/d) w zasadzie przeczy rozpoznaniu idiopatycznej choroby Parkinsona⁽¹³⁾. U chorych z zachowaną odpowiedzią na leczenie lewodopą efekty leczenia operacyjnego są lepsze⁽¹⁴⁾. Istnieją metody, o udowodnionej skuteczności, farmakologicznej kontroli objawów zaawansowanej choroby Parkinsona, przede wszystkim fluktuacji ruchowych oraz dyskinez. W przypadku fluktuacji ruchowych najkorzystniejsze jest dołączenie do terapii lewodopą rasagiliny i entakaponu^(15,16) oraz większości agonistów dopaminy⁽¹⁷⁾ i tolkaponu. Niestety wysokie koszty takiego leczenia znacznie ograniczają jego szersze zastosowanie. W łagodzeniu dyskinez skuteczne jest zastosowanie amantadyny⁽¹⁸⁾. Leczenie operacyjne choroby Parkinsona jest, jak i farmakoterapia, postępowaniem objawowym, z czego wynika ograniczony zakres poprawy po zabiegu oraz zmniejszanie się korzystnego efektu leczenia wraz z upływem czasu. Dlatego najwłaściwsze wydaje się kierowanie do zabiegu operacyjnego chorych, u których wyczerpano możliwości leczenia zachowawczego.

Dużą grupę pacjentów wyłączonych z leczenia operacyjnego stanowili chorzy z nasiloną depresją. Depresja oraz zaburzenia poznawcze należą do najczęstszych pozaruchowych objawów choroby Parkinsona⁽¹⁹⁾. Rozpoznanie i leczenie depresji, w kontekście kwalifikacji do leczenia operacyjnego, ma dwojakie znaczenie. Przede wszystkim objawy zespołu depresyjnego mogą spowodować niewłaściwą ocenę rzeczywistego stopnia zaawansowania choroby, a wdrożenie leczenia przeciwdepresyjnego może wpłynąć na poprawę w zakresie ruchowych objawów choroby Parkinsona. Po drugie nasilony zespół depresyjny, podobnie jak otępienie, utrudnia właściwy kontakt i współpracę chorego z lekarzem w czasie zabiegu operacyjnego.

WNIOSKI

Z przeprowadzonej analizy wynika, że decyzję o skierowaniu chorego na zabieg operacyjny podejmowano często

mimo istniejących możliwości leczenia zachowawczego. Zwraca uwagę fakt, że depresja i otępienie u osób z chorobą Parkinsona pozostają często nierozpoznane, a co za tym idzie – nieleczone. Wstępną kwalifikację do leczenia operacyjnego powinien przeprowadzić specjalista neurolog kierujący chorego. Pozwoli to uniknąć rozczarowania, jakie stało się udziałem ponad połowy ocenianych przez nas pacjentów. Wielu z nich wiązało z zabiegiem ogromne nadzieje, traktując operację niemal jak panaceum na swe dolegliwości. Konieczne jest więc upowszechnienie wśród lekarzy neurologów, mających pod swą opieką chorych na chorobę Parkinsona, przyjętych kryteriów kwalifikacji do leczenia operacyjnego. Pozwoliłoby to, jak wynika z przeprowadzonego badania, na zmniejszenie liczby pacjentów wyłączonych z leczenia z ponad 50% do 35% chorych, u których zweryfikowano rozpoznanie idiopatycznej choroby Parkinsona. Prawidłowe zastosowanie pozostałych kryteriów nie wykracza poza możliwości praktyki ambulatoryjnej. Jednocześnie lekarz prowadzący nie powinien ulegać presji pacjenta, lecz jednoznacznie przedstawić wskazania do leczenia operacyjnego, jego zalety i ograniczenia.

PIŚMIENNICTWO.

1. Ziv I., Melamed E.: Role of apoptosis in the pathogenesis of Parkinson's disease: a novel therapeutic opportunity? *Mov. Disord.* 1998; 6: 865-870.
2. Chapuis S., Ouchchane L., Metz O. i wsp.: Impact of the motor complications of Parkinson's disease on the quality of life. *Mov. Disord* 2005; 2: 224-230.
3. Goetz Ch.G., Poewe W., Rascol O. i wsp.: Evidence-based medical review update: Pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001-2004. *Mov. Disord.* 2005; 5: 523-539.
4. Olanow S.W., Watts R.L., Koller W.C.: An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): Treatment Guidelines. *Neurology* 2001; 56 (supl. 5): 1-88.
5. Laitinen L.V.: Pallidotomy for Parkinson's disease. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 1995; 6: 105-112.
6. Jankovic J., Rajput A.H., McDermott M.P. i wsp.: The evolution of diagnosis in early Parkinson's disease – Parkinson Group Study. *Arch. Neurol.* 2000; 57: 369-372.
7. Vitek J.L., Bakay R.A., Freeman A. i wsp.: Randomized trial of pallidotomy versus medical therapy for Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 2003; 53: 558-569.
8. Ząbek M.: Operacyjne leczenie choroby Parkinsona. W: Friedman A. [red.]: *Choroba Parkinsona: mechanizmy, rozpoznawanie, leczenie.* Czelej, Lublin 2005.
9. Ostergaard K., Sunde N., Dupont E.: Effects of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with severe Parkinson's disease and motor fluctuations. *Mov. Disord.* 2002; 17: 693-700.
10. Friedman A., Harat M., Opala G. i wsp.: Konsensus w zakresie wskazań do leczenia operacyjnego choroby Parkinsona. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2003; 37 (supl. 5): 11-17.
11. Jankovic J.: Surgery for Parkinson's disease and other movement disorders. *Arch. Neurol.* 2001; 58: 1970-1972.

12. Hughes A.J., Danile S.E., Kilford L. i wsp.: Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1992; 55: 181-184.
13. D'Costa D.F., Sheehan L.J., Philips P.A. i wsp.: Levodopa test in Parkinson's disease. *Age Ageing* 1995; 24: 210-212.
14. Kazumata K., Antonini A., Dhawan V. i wsp.: Preoperative indicators of clinical outcome following stereotaxic pallidotomy. *Neurology* 1997; 49: 1083-1090.
15. Parkinson Study Group: A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 241-248.
16. Rascol O., Brooks D.J., Melamed E. i wsp.: Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effects in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily study): a randomized, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005; 365: 947-954.
17. Lieberman A., Olanow C.W., Sethi K. i wsp.: A multicenter trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease. Ropinirole Study Group. *Neurology* 1998; 51: 1057-1062.
18. Snow B.J., Macdonald L., McAuley D. i wsp.: The effects of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin. Neuropharmacol.* 2000; 23: 82-85.
19. Sławek J., Derejko M.: Depresja i ośpienie – najczęstsze pozaruchowe objawy choroby Parkinsona. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2003; 37 (supl. 5): 103-115.

Poprawne odpowiedzi do 2. zestawu pytań

Pytania ogólne:	G-6. D; G-7. D; G-8. E; G-9. B; G-10. E.
Pytania z zakresu epileptologii:	E-11. B; E-12. C; E-13. D; E-14. A; E-15. B; E-16. C; E-17. B; E-18. A; E-19. E; E-20. E.
Pytania z zakresu choroby Alzheimera:	A-11. E; A-12. C; A-13. D; A-14. E; A-15. A; A-16. B; A-17. E; A-18. A; A-19. A; A-20. A.
Pytania z zakresu depresji i lęku:	DL-11. B; DL-12. D; DL-13. C; DL-14. B; DL-15. A; DL-16. E; DL-17. D; DL-18. C; DL-19. B; DL-20. E.

Poprawne odpowiedzi do 3. zestawu pytań

Pytania ogólne:	G-11. C; G-12. D; G-13. D; G-14. B; G-15. A.
Pytania z zakresu epileptologii:	E-21. A; E-22. B; E-23. D; E-24. A; E-25. E; E-26. B; E-27. C; E-28. C; E-29. D; E-30. E.
Pytania z zakresu choroby Alzheimera:	A-21. D; A-22. D; A-23. A; A-24. E; A-25. C; A-26. D; A-27. E; A-28. E; A-29. E; A-30. B.
Pytania z zakresu depresji i lęku:	DL-21. B; DL-22. D; DL-23. E; DL-24. D; DL-25. C; DL-26. B; DL-27. A; DL-28. A; DL-29. E; DL-30. D.