



CoGNIT

- Ett nytt datoriserat
neuropsykologiskt test-
batteri för idiopatisk
normaltryckshydrocefalus

Idiopatisk normaltryckshydrocefalus (INPH) är ett tillstånd som karakteriseras av gångstörning, inkontinens och kognitiv nedsättning hos äldre patienter. Den kognitiva nedsättningen kan påvisas genom neuropsykologisk testning. CoGNIT är ett nytt datoriserat neuropsykologiskt testbatteri utvecklat som ett alternativ till traditionell testning med papper och penna. I denna artikel ges en beskrivning av CoGNIT av ST-läkare **Anders Behrens**, Umeå Universitet.

I år är det 50 år sedan Hakim och Adams för första gången beskrev ett syndrom med gångstörning, inkontinens och kognitiv nedsättning hos äldre patienter med kommuniserande hydrocefalus och likvortryck inom normalintervall.¹ När sjukdomen uppkommer utan sekundära orsaker (såsom t.ex. blödning till hjärnhinnorna) talar vi om *idiopatisk* normaltryckshydrocefalus (INPH). Medelålder för insjuknande är kring 70 år och incidensen stiger vid högre ålder. Hos personer äldre än 80 år har en prevalens på 5,9 % nyligen rapporterats i en svensk studie.² Behandlingen består av inoperering av en shunt som dränerar cerebrospinalvätska från hjärnans ventriklar, vanligen till buken.

Den kognitiva störningen vid INPH karakteriseras av en subkortikal eller subkortikofrontal demens, och lämnar vanligen kortikala funktioner såsom praxis, gnosis och språk intakta. Neuropsykologisk testning påvisar vanligen nedsättning i uppmärksamhet, psykomotorisk funktion, exekutiva funktioner, finmotorik samt minne. Minnesstörningen är dock ofta relativt lindrig i jämförelse med Alzheimers sjukdom, och stödd återgivning förbättrar resultat på minnestest. Neuropsykologisk nedsättning vid INPH korrelerar med graden av gångstörning och inkontinens och symtomen korrelerar med graden av cerebralt blodflöde i djup hjärnsubstans kring ventriklarna.^{3,4} Förbättring av neuropsykologiska

test ses efter shuntoperation, men ej till nivån för åldersmatchade friska.⁵

Kognitiva screeninginstrument som minimentaltestet är relativt okänsliga för att påvisa kognitiv nedsättning vid INPH.⁶ Mer extensiv neuropsykologisk testning påvisar däremot nedsättning hos i stort sett alla patienter.⁷ Tillgängligheten till neuropsykologer som kan administrera neuropsykologiska test är begränsad. Datoriserad neuropsykologisk testning skulle kunna vara ett alternativ, där t.ex. sjuksköterskor skulle kunna administrera och övervaka testning. Övriga fördelar skulle kunna vara mindre undersökarbias, hög precision i stimuluspresentation, automatisk rättning och en testrapport direkt efter testsessionen. Ett standardiserat och fritt (gratis) datortest skulle även, om det får spridning, ge jämförbarhet mellan utfall i olika studier samt underlätta forskningssamarbete mellan olika grupper. Med detta som bakgrund utvecklades CoGNIT (COmputerized General Neuropsychological INPH Test), som ett doktorandprojekt vid Institutionen för Klinisk Neurovetenskap, Umeå Universitet. CoGNIT är ett datoriserat neuropsykologiskt testbatteri för INPH. Syftet med projektet var att designa och utveckla ett användbart datoriserat neuropsykologiskt testbatteri samt utvärdera validitet, reliabilitet och testbarhet för INPH-patienter. I ett separat projekt utvärderades också förmågan att detektera kognitiv förbättring efter shuntoperation.

“Neuropsykologisk nedsättning vid INPH korrelerar med graden av gångstörning och inkontinens och symptomen korrelerar med graden av cerebralt blodflöde i djup hjärnsubstans kring ventrikulerna.”

METOD

Efter en strukturerad litteratursökning gjordes ett urval av neuropsykologiska tester som visat sig känsliga för kognitiva profilen för INPH, täckte de påverkade kognitiva domänerna vid INPH samt lämpade sig för implementering på pekskärm. Kognitiva domäner och implementerade test var: Uppmärksamhet (Two-choice reaction test), finmotorisk snabbhet (Four-finger tapping), psykomotorik (Trail Making Test A och Stroop congruent colors), exekutiv funktion (Trail making test B och Stroop incongruent test) och minne (Tenword list med fördröjd återgivning och igenkänning). Även en depressionsskattning inkluderades (Geriatric Depression Scale, GDS).



Kognitiv domän	Test	Korrelation datoriserat och konventionellt test	Korrelation test-återtest	Förbättring efter shuntoperation P-värde
Uppmärksamhet	Two choice reaction		0.75	<0.01
Psykomotorik	Stroop congruent	0.82	0.74	<0.05
	Trail making test A	0.85	0.87	NS
Minne	Ten word list	0.66	0.67	<0.01
	Delayed recall	0.72	0.74	NS
	Delayed recognition	0.49	0.70	NS
Exekutiv funktion	Stroop incongruent	0.76	0.83	<0.05
	Trail making test B	0.83	0.83	NS
Finmotorik	Four finger tapping		0.90	<0.01

Tabell 1

CoGNIT administreras på en pekskärm, där inkluderade tester presenteras med animationer och förinspelade instruktioner. Innan varje test genomförs, administreras ett övnings-test med automatisk feedback om instruktionerna har missförstått. CoGNIT är helautomatiskt, men kräver att någon t.ex. en sjuksköterska sitter bredvid och besvarar eventuella frågor och avbryter test som patienten ej klarar av att slutföra. CoGNIT genererar automatiskt en rapport, tillgänglig direkt efter testning. Testet tar ca 40 minuter att slutföra.

Innan klinisk användning är det viktigt att studera validitet (att testerna mäter det de är ämnade att mäta), *reliabilitet* (relaterat till mätfel vid testning) samt testbarhet för INPH-patienter. Det är även viktigt att påvisa responsivitet, dvs. att implementerade tester förbättras efter shuntoperation hos INPH-patienter.

Validitet studerades hos patienter på neurologavdelning. 28 patienter vid neurologavdelning inkluderades (medelålder 71 år, minimentaltest 26). Patienterna administrerades CoGNIT och motsvarande konventionella neuropsykologiska tester med papper och penna under samma dag. Validitet studerades som korrelation mellan motsvarande datoriserade och konventionella tester.

Reliabilitet studerades via s.k. test-retest-förfarande. 44 friska äldre inkluderades (medelålder 69 år, minimentaltest >28) och administrerades CoGNIT vid två tillfällen med medeltestintervall på 21 dagar. Reliabilitet rapporteras som korrelation mellan test och återtest.

Testbarhet studerades hos 40 hydrocefaluspatienter (medelålder 72 år, minimentaltest 26) under utredning för INPH. Patienterna administrerades CoGNIT under utredning för sjukdomen.

Responsivitet studerades hos 31 INPH-patienter (medelålder 74 år, minimentaltest 26) som administrerades CoGNIT under preoperativ utredning samt 4,5 månader efter shuntoperation. Patienter rekryterades vid universitetsklinikerna i Umeå, Linköping och Ålborg.

”Kognitiva screeninginstrument som minimentaltestet är relativt okänsliga för att påvisa kognitiv nedsättning vid INPH. Mer extensiv neuropsykologisk testning påvisar däremot nedsättning hos i stort sett alla patienter.”

RESULTAT

Resultat från validitets-, reliabilitets- och responsivitetsstudier av CoGNIT visas i tabell 1. Datoriserade tester korrelerade signifikant med motsvarande konventionella tester med papper och penna. Test-retest-reliabilitet var >0,7 i alla implementerade test utom ordlistetestet (Ten-word-list test, $r=0,67$).⁸ Signifikant förbättring (Wilcoxon) efter shuntoperation påvisades i test från alla kognitiva domäner.⁹

Av 40 hydrocefaluspatienter under utredning klarade 78 % av att slutföra CoGNIT med ett eller noll oavslutade test. De test som flest patienter ej klarade av att slutföra var tester med en exekutiv komponent (Trail making test B, Stroop incongruent words och Four-finger tapping).

Figur 1 visar pre-operativa resultat för INPH-patienter jämfört med friska äldre. Poängen är normerade så att 100% representerar medianvärdet för friska äldre. INPH-patienterna hade signifikant sämre resultat i samtliga deltest. Det framgår också att interkvartilavstånden mellan INPH-patienter och friska ej överlappar i något test. I samma kohort hade 33% av patienterna ett MMSE ≥ 28 .

DISKUSSION

CoGNIT är ett nyutvecklat datoriserat instrument som förser klinikern och forskaren med standardiserade och lättillgängliga kognitiva mätningar för INPH-patienter. CoGNIT

presenterar test helt automatiskt och ger direkt en testrapport med jämförelse av resultat med friska äldre. CoGNIT har tillfredställande validitet, reliabilitet och testbarhet i paritet med konventionell neuropsykologisk testning med papper och penna. CoGNIT påvisar neuropsykologisk nedsättning hos i stort alla INPH-patienter och påvisar även neuropsykologisk förbättring efter shuntkirurgi i alla testade kognitiva domäner. CoGNIT utvecklades på svenska, har översatts till amerikansk engelska och danska och kommer förbli gratis mjukvara. En uppdaterad version är under utveckling.

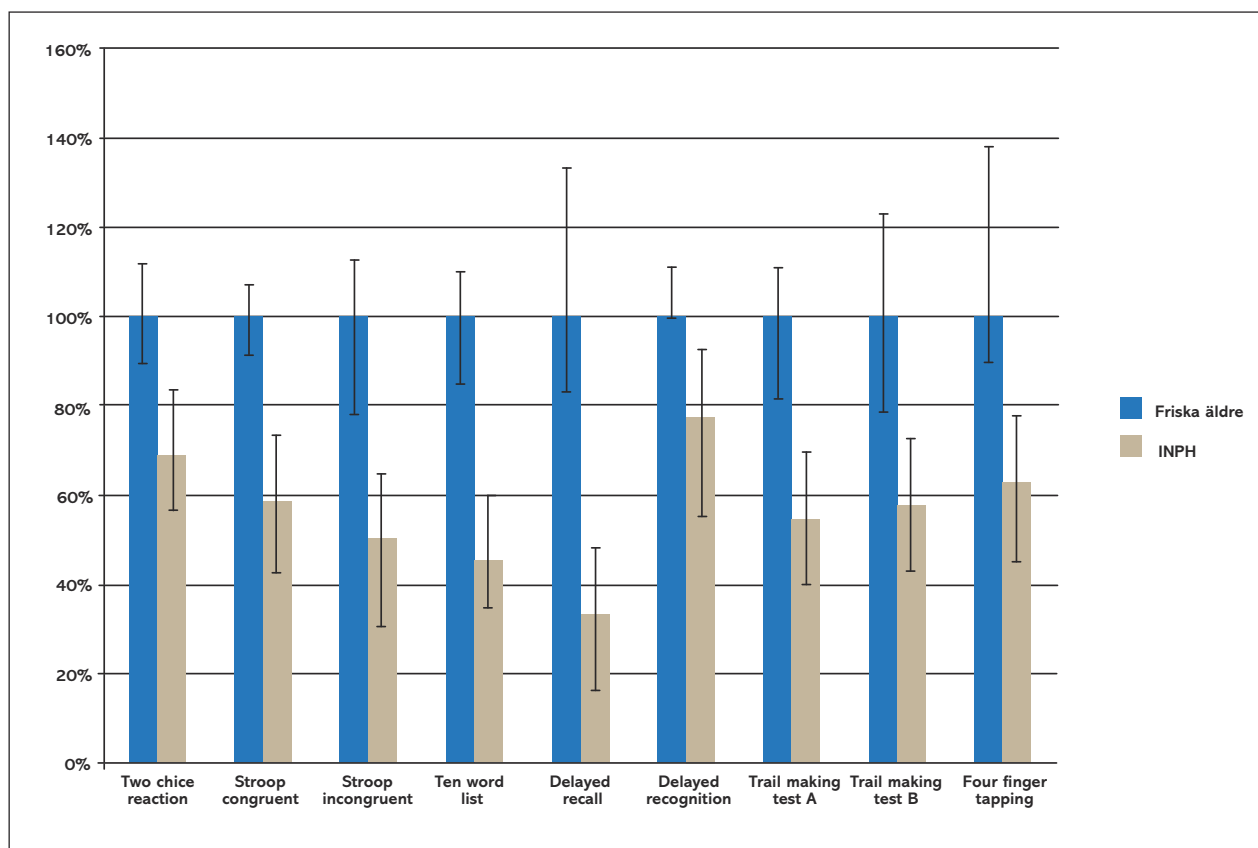
De implementerade testerna är valida i den mening att de korrelerar signifikant med konventionella test med papper och penna. Åtta av nio test hade hög test-retest-korrelation ($r > 0,7$) och enbart ett test, ordlistetestet, hade en korrelation under denna gräns ($r = 0,67$). Hög test-retest-korrelation indikerar låga mätfel och således god reliabilitet. Testbarheten är i paritet med konventionell neuropsykologisk testning vid INPH.¹⁰

Fördelarna med datoriserad testning är många. Standardiserade instruktioner minimerar undersökarbias. Ett standardiserat testbatteri, med de mest lämpliga testen underlättar också jämförelser mellan olika studier samt även forskningssamarbete. Ett lättillgängligt batteri kan bidra vid diagnostik, men också det longitudinella omhändertagandet av INPH-patienter, där plötslig neuropsykologisk försämring exempelvis skulle kunna indikera shunt dysfunktion. Det finns ett fåtal studier kring användbarheten för kognitiv test-

ning i selektion till shuntkirurgi, dvs. före och efter tapp-test. Resultaten är blandade, men ett urval av de mest responsiva testen i CoGNIT skulle kunna bidra i utredningen. Med snabb återtestning t.ex. före och efter ett tapp-test (24 timmar), måste träningseffekter beaktas. Ett forskningsprotokoll för att studera detta är under utarbetning.

CoGNIT inkluderar test inriktade på den kognitiva störningen vid INPH och användbarhet för differentialdiagnostik är förmodligen begränsad. Dock skulle en mer uttalad minnesstörning kunna tala för en konkomittant Alzheimers sjukdom, vilken även skulle kunna begränsa kognitiv förbättring efter shuntkirurgi. Alzheimers och vaskulär kognitiv störning är två vanliga komorbida sjukdomar vid INPH.^{11,12}

“CoGNIT administreras på en pekskärm, där inkluderade tester presenteras med animationer och förinspelade instruktioner.”

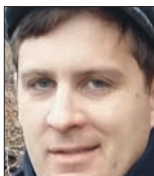


Figur 1. CoGNIT testresultat för friska äldre och INPH-patienter. Staplarna indikerar medianpoäng. Resultaten är normerade så att 100% motsvarar medianpoäng för friska äldre. Felstaplarna indikerar interkvartilavstånd.

”CoGNIT är ett nyutvecklat automatiserat neuropsykologiskt testbatteri för INPH, med god reliabilitet, validitet och testbarhet för INPH-patienter. Dessutom är det gratis och kan administreras av sjukvårdspersonal utan speciell träning.”

SLUTSATSER

CoGNIT är ett nyutvecklat automatiserat neuropsykologiskt testbatteri för INPH, med god reliabilitet, validitet och testbarhet för INPH-patienter. Dessutom är det gratis och kan administreras av sjukvårdspersonal utan speciell träning. CoGNIT påvisar kognitiv nedsättning vid INPH och kognitiv förbättring hos INPH-patienter efter shuntkirurgi. CoGNIT har potential att vara användbart vid kognitiv mätning av INPH-patienter.



ANDERS BEHRENS

ST-läkare Neurologi, Civilingenjör Teknisk Fysik, Medicine Doktor, utvecklare av CoGNIT
Neurologiska kliniken, Blekingesjukhuset Karlskrona, Institutionen för Klinisk Neurovetenskap, Umeå Universitet
anders.behrens@umu.se

REFERENSER

1. Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. Symptomatic occult hydrocephalus with "normal" cerebrospinal-fluid pressure. A treatable syndrome. *N Engl J Med*. 1965 Jul 15; 273:117-26.
2. Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, Jensen C, Skoog I, Wikkelsø C. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurology*. 2014 Apr 22; 82(16):1449-54.
3. Ziegelitz D, Starck G, Kristiansen D, Jakobsson M, Hultenmo M, Mikkelsen IK, et al. Cerebral perfusion measured by dynamic susceptibility contrast MRI is reduced in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Magn Reson Imaging*. 2014 Jun; 39(6): 1533-42.
4. Hellström P, Klinge P, Tans J, Wikkelsø C. A new scale for assessment of severity and outcome in iNPH. *Acta Neurol Scand*. 2012 Oct; 126(4):229-37.
5. Hellström P, Edsbacke M, Blomsterwall E, Archer T, Tisell M, Tullberg M, Wikkelsø C. Neuropsychological effects of shunt treatment in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2008 Sep 1; 63(3):527-35.

6. Vanneste JA. Diagnosis and management of normal-pressure hydrocephalus. *J Neurol*. 2000; 247(1):5-14.
7. Hellström P, Edsbacke MN, Archer T, Tisell M, Tullberg M, Wikkelsø C. The neuropsychology of patients with clinically diagnosed idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2007 Dec; 61(6):1219-26.
8. Behrens A, Eklund A, Elgh E, Smith C, Williams MA, Malm J. A computerized neuropsychological test battery designed for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Fluids Barriers CNS*. 2014; 11(1):22.
9. Behrens A. Measurements in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Computerized neuropsychological test battery and intracranial pulse waves. 2014.
10. Hellström P, Klinge P, Tans J, Wikkelsø C. The neuropsychology of iNPH: findings and evaluation of tests in the European multicentre study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012 Feb; 114(2):130-4.
11. Malm J, Graff-Radford NR, Ishikawa M, Kristensen B, Leinonen V, Mori E, et al. Influence of comorbidities in idiopathic normal pressure hydrocephalus - research and clinical care. A report of the ISHCSF task force on comorbidities in INPH. *Fluids Barriers CNS*. 2013 Jun; 10(1):22.
12. Bech-Azeddine R, Høgh P, Juhler M, Gjerris F, Waldemar G. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: clinical comorbidity correlated with cerebral biopsy findings and outcome of cerebrospinal fluid shunting. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2007 Feb 1; 78(2):157-61.

