



Otępienie naczyniowe

Vascular dementia

TADEUSZ PIETRAS, PIOTR WIERZBIŃSKI

Z: 1. Pracowni Gerontologii Kliniki Pneumonologii i Alergologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE. *Cel* – Przedstawienie najnowszych informacji na temat otępienia naczyniowego. *Poglądy* – Otępienie naczyniowe jest bardzo ważną przyczyną zaburzeń funkcjonowania ludzi starych. Definiuje się je jako upośledzenie funkcji poznawczych wywołane niedokrwieniem mózgu, hipoksją lub krwotokami wewnątrzmoźgowymi, po wykluczeniu innych przyczyn powstania deficytów funkcji poznawczych. Otępienie naczyniowe rozwija się najczęściej jako powikłanie licznych drobnych udarów korowych i podkorowych, czasami powstaje jednak wskutek pojedynczego udaru. Ważne znaczenie w pierwotnej i wtórnej prewencji otępienia naczyniowego posiada walka z czynnikami ryzyka miażdżycy i chorób układu krążenia. Istnieją także genetycznie uwarunkowane postaci otępienia naczyniowego, np. zespół CADASIL. Postępowanie w otępieniu naczyniowym obejmuje leczenie miażdżycy i jej powikłań oraz stosowanie inhibitorów acetylocholinoesterazy celem poprawienia funkcji poznawczych.

SUMMARY. *Aim* – to present some more recent information concerning vascular dementia. *Review* – Vascular dementia, an important cause of decline in the functioning of the elderly, is defined as an impairment of cognitive functions resulting from ischemic, ischemic-hypoxic, or hemorrhagic brain lesions. The diagnosis of vascular dementia requires cognitive impairment (often predominantly subcortical), vascular brain lesions demonstrated by imaging, and exclusion of other causes of dementia. Vascular dementia develops usually as a complication of multiple cortical and subcortical strokes, but sometimes is due to a single strategic stroke, multiple lacunes, or hypoperfusive lesions. Some forms of vascular dementia, such as e.g. the CADASIL, are determined by genetic factors. Interventions aimed at risk factors for atherosclerosis and cardiovascular diseases play an important role in both primary and secondary prevention vascular dementia. Management of vascular dementia involves the treatment of atherosclerosis and its complications, as well as administration of anticholinergic medications in order to ameliorate the patients' cognitive functioning.

Słowa kluczowe: otępienie naczyniowe / miażdżycza
Key words: vascular dementia / atherosclerosis

Otępienie naczyniowe jest organicznym zaburzeniem psychicznym rozwijającym się w następstwie naczyniowego uszkodzenia mózgu. Klasyfikacja ICD-10 dzieli otępienie naczyniowe na: otępienie naczyniowe o ostrym początku, otępienie wielozawałowe, otępienie naczyniowe podkorowe, otępienie naczyniowe mieszane korowe i podkorowe, inne rodzaje otępienia naczyniowego i otę-

pienie naczyniowe nieokreślone [Moroney i wsp. 1997, Klasyfikacja 1997, 1998]. Otępienie naczyniowe jest powikłaniem chorób układu krążenia, towarzyszą mu zazwyczaj „ogniskowe” objawy neurologiczne, stąd profilaktyka i leczenie tej choroby stanowi interdyscyplinarny problem z pogranicza psychiatrii, neurologii i kliniki chorób wewnętrznych. Interdyscyplinarność problemu

daje z jednej strony możliwość szerokiego i bardziej holistycznego spojrzenia na patologię, z drugiej zaś strony może stanowić problem uboczny, a nawet marginalny każdej z tych dyscyplin. W światowym piśmiennictwie ukazuje się znacznie więcej prac na temat choroby Alzheimera niż otępienia naczyniowego [Moroney i wsp. 1997]. Otępienie naczyniowe stanowi nie mniej ważny problem kliniczny niż otępienia pierwotnie zwyrodnieniowe. Sądzimy, że warto przyrzeć się danym na temat otępienia naczyniowego, które kiedyś uważano za główną przyczynę upośledzenia funkcji poznawczych u człowieka.

EPIDEMIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA OTĘPIENIA NACZYNIOWEGO

Czynniki ryzyka wystąpienia otępienia naczyniowego są takie same jak udaru mózgu. Należą tu: nadciśnienie tętnicze, ortostatyczne spadki ciśnienia, hipercholesterolemia, hipetriglicerydemia, cukrzyca, palenie papierosów, hiperhomocysteinemia, hiperfibrinogemia, chromanie przestankowe, choroba niedokrwienna serca, intensywne picie alkoholu, egzogenne estrogeny, czynniki genetyczne, nieprawidłowe żywienie, zaburzenia rytmu serca. Większość z tych czynników to czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy tętnic mózgowych. Zaburzenia rytmu serca, a szczególnie napadowe migotanie przedsionków może być przyczyną zatoru tętnic mózgowych. Wysokie ciśnienie tętnicze zwiększa ryzyko krwotoków mózgowych, szczególnie przy obecności tętniaków [Roman 2002]. Chorobowość na naczyniowe udary mózgu wynosi w Polsce od ok. 550 do 840/100 000 mieszkańców [Cendrowski 1998]. Trudno orzec, u jakiego procenta chorych z chorobą naczyniową mózgu rozwija się otępienie. Badania te są trudne, gdyż prawie u każdego chorego z naczyniową patologią mózgu można wykryć przy pomocy testów neuropsychologicznych dyskretne deficyty funkcji poznawczych. Kryteria badawcze ICD-10

[1998] są mniej czułe, niż narzędzia stosowane przez neuropsychologów. Moroney i wsp. [1996] podaje, że aż u 26,3% pacjentów po pierwszym udarze mózgu rozwija się otępienie. Do danych tych należy jednak odnieść się krytycznie, jak i do danych z innych państw przenoszonych na warunki polskie. Niezależnymi czynnikami ryzyka rozwoju otępienia po udarze są choroby przebiegające z niedotlenieniem mózgu (przewlekła niewydolność oddechowa, niewydolność tętnic podstawnych mózgu) i ciężkie choroby ogólnoustrojowe [Moroney i wsp. 1996]. Traktując łącznie wszystkie choroby naczyniowe mózgu, ryzyko względne dla poszczególnych czynników epidemiologicznych wynosi: 6,0 u chorych z nadciśnieniem, 1,8 u osób z ortostatycznymi spadkami ciśnienia, 4,5 w przypadku chromania przestankowego, 3,8 u cukrzycy, w chorobach serca rozumianych łącznie waha się od 2,0 do 17,6, w zaburzeniach lipidowych ok. 3,0, dla czynników genetycznych 4,3 [Cendrowski 1998].

Według najnowszych badań kanadyjskich, cukrzyca zwiększa zapadalność na otępienie naczyniowe 1,62 razy [MacKnight i wsp. 2002]. Posner i wsp. [2002] analizowali z kolei wpływ nadciśnienia na ryzyko wystąpienia otępienia naczyniowego. Średnie ryzyko względne wyniosło 1,8 [Posner i wsp. 2002]. U osób po 65 roku życia obecność nadciśnienia nie wpływała na pojawienie się otępienia naczyniowego [Posner i wsp. 2002]. Nadciśnienie ma znaczenie w patogenezie choroby głównie u chorych na cukrzycę i choroby serca. Z badaniami tymi kontrastują wyniki de Leeuw i wsp. [2002]. Autorzy przebadali mózgi 1077 zmarłych wybranych losowo w wieku 60–90 lat i analizowali uszkodzenia istoty białej mózgu. Ryzyko względne uszkodzeń wykrywanych morfologicznie wynosiło u chorych z nadciśnieniem w wywiadzie 5,0–114,8 [de Leeuw i wsp. 2002]. Stwierdzenie zmian patologicznych nie oznacza, że u chorych tych rozwinęło się już otępienie, stąd taka rozbieżność z wynikami zespołu Posnera i wsp. [2002]. Schmidt i wsp. [2002] udowodnili, że nadciśnienie tętnicze szcze-

gólnie predysponuje do rozwoju podkorowego otepienia naczyniowego. Kontrolowane badania w podwójnie ślepej próbie udowodniły, że właściwa farmakologiczna kontrola nadciśnienia tętniczego zmniejsza ryzyko wystąpienia otepienia naczyniowego [Frishman i wsp. 2002]. Amenta i wsp. [2002] dokonali metaanalizy kilkudziesięciu prac dotyczących wpływu leczenia nadciśnienia na rozwój otepienia. Z pracy wynika, że lekami najbardziej skutecznymi w zapobieganiu rozwojowi zaburzeń funkcji poznawczych są inhibitory konwertazy angiotensyny i antagoniści wapnia [Amenta i wsp. 2002a]. Leki te przewyższyły skuteczność beta-blokerów i leków moczopędnych [Amenta i wsp. 2002]. Wynik ten jest odmienny niż wpływ na choroby serca, gdzie najważniejsze w obniżaniu ryzyka okazały się beta-blokery, leki moczopędne i inhibitory konwertazy. Niektórzy uważają, że antagoniści wapnia zwiększają nawet ryzyko lewokomorowej niewydolności serca. Duże amerykańsko-azjatyckie badania udowodniły, że zaburzenia lipidowe (hipercholesterolemia, hipertriglicydemia) zwiększają ryzyko wystąpienia zarówno chorób układu krążenia, jak i otepienia naczyniowego [Kalmijn i wsp. 2000]. Obserwacje prowadzono metodą badań prospektywnych od 1965 do 1991 r. [Kalmijn i wsp. 2000]. Również inne czynniki ryzyka chorób układu naczyniowego, takie jak nietolerancja glukozy, uzależnienie od nikotyny, nadwaga i otyłość, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, są również czynnikami ryzyka wystąpienia otepienia naczyniowego [Kalmijn i wsp. 2000]. Nie stwierdzono związków pomiędzy wymienionymi czynnikami ryzyka a otepieniem w chorobie Alzheimera [Kalmijn i wsp. 2000]. Statyny – leki obniżające stężenie cholesterolu, są przydatne w zapobieganiu otepieniu naczyniowemu. Zastosowane zwalniają przebieg deterioracji procesów poznawczych u chorych z już rozwiniętym otepieniem naczyniowym [Sterzer i wsp. 2001]. 18% przypadków otepienia naczyniowego poprzedzone jest przemijającym niedokrwieniem mózgu [Herrmann 2002].

Badania przeprowadzone przez Jellingera [2002] pokazują, że w Europie u 80% chorych z rozpoznaniem za życia otepieniem w badaniu sekcyjnym jako przyczynę rozpoznano otepienie pierwotnie zwyrodnieniowe (głównie w chorobie Alzheimera, choroba rozsianych ciałek Lewy'ego, otepienie czołowo-skroniowe). Tylko 3–5% można uznać za otepienie typowo naczyniowe, 7–10% za mieszane. U 20–40% chorych z typowym histopatologicznie otepieniem w przebiegu betaamylloidoz stwierdzano niewielkie zmiany naczyniowe (mikrozawały korowe, niewielkie jamy w substancji białej i jądrach podkorowych, mikroskopijnej wielkości wynacznienia krwi) [Jellinger 2002]. Według badań japońskich, 8,5% ludzi po 65 roku życia cierpi z powodu otepienia [Meguro i wsp. 2002]. Spośród osób z otepieniem przyczynę naczyniową rozpoznano u 78,8 do 31,3% w zależności od przyjętych kryteriów [Meguro i wsp. 2002]. Badania te potwierdzają, być może, tezę, że otepienie naczyniowe u rasy żółtej występuje częściej niż u białej [Meguro i wsp. 2002]. Jednak w populacji Hiszpanii stwierdzono ostatnio jednakową częstość otepienia naczyniowego (38,5%) i otepienia w chorobie Alzheimera (38,5%) [Fahlander i wsp. 2002]. Gabryelewicz [1999] w przeprowadzonych w Polsce badaniach w dzielnicy Warszawa-Mokotów stwierdził częstsze występowanie otepień naczyniowych, niż pierwotnie zwyrodnieniowych. Baker i wsp. [2002] opublikowali miarodajne badania częstości poszczególnych rodzajów otepień z banku mózgow oparte na kryteriach neuropatologicznych (przebadano 382 mózgi). U części mózgow różne rodzaje patologii współwystępowały ze sobą. U 77% chorych znaleziono zmiany neuropatologiczne charakterystyczne dla choroby Alzheimera [Baker i wsp. 2002]. Ciałka Lewy'ego stwierdzono u 26% badanych mózgow, morfologiczne cechy otepienia naczyniowego u 18%, otepienie czołowo-skroniowe u 5% [Baker i wsp. 2002]. W 77% mózgow z cechami patologii naczyniowej stwierdzono również zmiany typowe dla choroby Alzheimera [Baker i wsp.

2002]. Liczba mózgow z patologią naczyniopochodną rosła wraz z wiekiem zmarłego, w przeciwieństwie do ciałek Lewy'ego, których liczba po 65 roku życia była w poszczególnych przedziałach wiekowych stała [Baker i wsp. 2002]. Podsumowując, otępienie naczyniowe stanowi prawdopodobnie trzecią co do częstości przyczynę rozwoju otępień po chorobie Alzheimera i chorobie rozsianych ciałek Lewy'ego.

ROZPOZNAWANIE OTĘPIENIA NACZYNIOWEGO I OBJAWY KLINICZNE

Niedokrwienie o.u.n. spowodowane miażdżycą, skrzepliną, zatorom lub wynaczynieniem krwi może pozostawić po sobie ognisko martwicy. Ognisko to w zależności od rozległości, umiejscowienia, daje objawy kliniczne udaru, towarzyszą mu deficyty funkcji poznawczych mogące spełniać kryteria otępienia. Z punktu widzenia patogenetycznego granica pomiędzy zaburzeniami funkcji poznawczych a otępieniem naczyniowym jest raczej umowna i zależna od przyjętych kryteriów. Każdemu niedokrwieniu o.u.n. towarzyszą zaburzenia funkcji poznawczych. Niektóre z nich można wykryć jedynie przy pomocy testów neuropsychologicznych. Deficyty te często nie zakłócają społecznego funkcjonowania chorego. Inne, jak np. afazja, uniemożliwiają lub utrudniają komunikację chorego z otoczeniem. Powstałe deficyty funkcji poznawczych w udarach i niedokrwieniu mózgu zależą od lokalizacji niedokrwienia i jego rozległości. Przez zespół anatomiczny rozumie się zbiór objawów zależnych od uszkodzenia określonej struktury mózgowia [Vallar 1991, Kądzielawa 2000]. Przez zespół funkcjonalny rozumie się zbiór objawów związanych z zaburzoną lub zniesioną funkcją (np. afazja). Zespół anatomiczno-funkcjonalny polega na współwystępowaniu uszkodzenia wielu struktur mózgowia zaburzających funkcjonowanie wielu procesów umysłowych [Vallar 1991,

Kądzielawa 2000]. W przebiegu niedokrwienia mózgu można zaobserwować wszystkie możliwe zespoły anatomiczne (uszkodzenie poszczególnych płatów kory, jąder podkorowych, pnia mózgu, wzgórza), funkcjonalne (np. afazja, agnozja, prozopagnozja, astereagnozja, apraksja, mizoplegia, zespół pomijania stronnego [Walsh 2001]) i zespoły anatomiczno-funkcjonalne [Vallar 1991, Kądzielawa 2000]. Otępienie naczyniowe można z punktu neuropsychologicznego uznać za zespół anatomiczno-funkcjonalny, w którym objawem osiowym są zaburzenia pamięci. Kryteria ICD-10 w celu rozpoznania otępienia naczyniowego wymagają w punkcie G2 (oprócz ogólnych kryteriów otępienia): nierównomiernych deficytów wyższych czynności korowych, z zajęciem pewnych funkcji i względnym zaoszczędzeniem innych. W punkcie G3 wymagana jest obecność tzw. ogniskowych objawów neurologicznych (jednostronny niedowład spastyczny kończyn, jednostronne wzmoczenie odruchów ścięgnistych, dodatni odruch podeszwy, porażenie rzekomoopuszkowe). Punkt G4 kryteriów wymaga potwierdzenia patologii naczyniowej przy pomocy wywiadu lub badań obrazowych [Klasyfikacja 1998]. Otępienie rozwija się zazwyczaj przy znacznej objętości uszkodzonej tkanki mózgowej. Powstaje ono zazwyczaj w wyniku licznych niewielkich udarów w korze mózgu (otępienie wielozawałowe), w istocie białej i jądrach podkorowych (otępienie naczyniowe podkorowe) lub w całym mózgowiu (otępienie naczyniowe mieszane korowe i podkorowe). Masywny pojedynczy udar o ostrym początku daje zazwyczaj bogactwo objawów neurologicznych, powstają liczne deficyty funkcji poznawczych, np. afazja, lecz rzadko rozwija się otępienie naczyniowe o ostrym początku. Należy pamiętać, że w większości przypadków udarów występuje bogactwo deficytów neuropsychologicznych, co wykrywają testy neuropsychologiczne [Walsh 2001]. Otępienie naczyniowe traktowane jako jeden z wielu zespołów anatomiczno-funkcjonalnych pojawiających się w przebiegu niedokrwienia

mózgu rozwija się stosunkowo rzadko w stosunku do częstości udarów i niedokrwienia mózgu [Jellinger 2002]. Obecność otępienia nie wyklucza współistnienia innego zespołu anatomiczno-funkcjonalnego pochodzenia naczyniowego, o czym należy pamiętać. Sytuację komplikuje fakt, że neuropatologiczne przyczyny otępień nakładają się na siebie i wraz ze zmianami naczyniowymi mogą współistnieć np. złoży beta-amyloidu czy alfa-synukleiny. Wtedy nawet pośmiertnie trudno jest orzec o przyczynie otępienia [Baker i wsp. 2002]. Podział otępień w klasyfikacji ICD-10 opiera się głównie na kryteriach neuropatologicznych (przyczynowych). W znacznie mniejszym stopniu uwzględnia fenomenologię deficytów funkcji poznawczych i emocjonalnych. Rodzi się zatem pytanie, jak przy pomocy prostych metod odróżnić otępienie naczyniowe od innych rodzajów otępienia nie mając wglądu za życia pacjenta w badanie neuropatologiczne.

Przyżyciowo otępienie naczyniowe można rozpoznać na podstawie wywiadu, objawów i badań obrazowych. Istnieje potrzeba opracowania testów i skal neuropsychologicznych o dużej trafności i rzetelności używanych jako narzędzia różnicowania otępienia naczyniowego od innych rodzajów otępień. Opracowano liczne kryteria tego różnicowania. Trzy najbardziej znane to kryteria ICD-10 omówione w skrócie powyżej [Klasyfikacja 1998], kryteria DSM-IV i kryteria opracowane przez *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* i przez *Association Internationale pour la Recherche at l'Eiseignement en Neurosciences* (NINDS-AIREN) [Erkinjuntti 1994, Scheltens i wsp. 1998, Zekry i wsp. 2002a]. Powszechnie stosowaną skalą używaną jako narzędzie różnicowania otępienia naczyniowego od innych otępień jest skala Hachinskiego [Hachinski i wsp. 1975]. Skala ta jest prosta w użyciu dla lekarza praktyka, wynik 7 i więcej wskazuje na otępienie naczyniowe, 5–6 na mieszane, 4 i mniej na inne postacie otępienia. Wymaga odpowiedzi na 13 prostych pytań klinicznych. Czułość i swoistość skali wynosi

odpowiednio 60% i 80% dla otępienia naczyniowego, 30% i 85% dla mieszanego, oraz 70% i 80% dla otępień pochodzenia zwyrodnieniowego [Cendrowski 1998]. Ciekawe badania przeprowadził zespół Zekry i wsp. [2002]. Autorzy rozpoznanie sekcyjne porównywali z wynikami przyżyciowymi różnych skal i kryteriów otępienia naczyniowego. Korelacja pomiędzy rozpoznaniem postawionym na podstawie zmian patologicznych a wynikami skali Hachinskiego wyniosła 0,5, dla kryteriów NINDS-AIREN 0,67 [Zekry i wsp. 2002a]. W przypadku otępienia mieszanego dla skali Hachinskiego korelacja wyniosła 0,89, dla NINDS-AIREN 0,68 [Zekry i wsp. 2002a]. Istnieją pewne różnice w wynikach niektórych testów neuropsychologicznych pomiędzy chorymi z otępieniem naczyniowym a innymi rodzajami otępienia [Yuspeh i wsp. 2002]. Niestety, różnice te nie są na tyle czułe i swoiste, aby służyć jako kryterium diagnostyczne w dobie dostępności badań obrazowych. Istnieją nawet prace potwierdzające brak jakichkolwiek różnic w wynikach testów neuropsychologicznych pomiędzy chorymi z otępieniem w chorobie Alzheimera a otępieniem naczyniowym [Fahlander i wsp. 2002]. Zwrócić należy uwagę, że kategorie diagnostyczne otępień w ICD-10 oparte są na założeniu teoretycznym, iż podstawę wyróżnienia poszczególnych kategorii stanowią zmiany patomorfologiczne stwierdzone w mózgu. Tymczasem precyzyjne kryteria diagnostyczne otępień oparte są na grupowaniu fenomenów życia psychicznego w nomotetyczne klasy diagnostyczne [Wciórka 2002], przy czym i częściowo błędnym założeniu, że określonym zmianom neuropatologicznym (zarówno na poziomie makroskopowym, jak i molekularnym) można przypisać poszczególne objawy kliniczne. Stąd trafność diagnostyczna poszczególnych kryteriów różnych otępień nie jest zbyt wysoka, co potwierdzają pośmiertne badania zarówno pojedynczych przypadków, jak i banków mózgow [Baker i wsp. 2002]. Sytuację komplikuje fakt częstego współistnienia różnych

zmian neuropatologicznych u tego samego chorego (naczyniowych, Alzheimerowskich, o typie ciałek Lewy'ego), jak i różnych objawów klinicznych z poszczególnych kategorii diagnostycznych. Wydaje się, że przydatny klinicznie może być podział otępień wg kryteriów neuropsychologicznych [Walsh 2001]. Uwzględnia on otępienia korowe wraz z ich odmianami zależnymi od uszkodzonych płątów (tu należy: otępienie w chorobie Alzheimera, typowe otępienie w chorobie rozsianych ciałek Lewy'ego, otępienie czołowo-skroniowe oraz duża część otępień naczyniowych i mieszanych), podkorowe (otępienie w przebiegu choroby Parkinsona, zakażenia wirusem HIV, chorobie Huntingtona, niektóre podkorowe przypadki otępienia naczyniowego) oraz mieszane korowo-podkorowe (otępienia mieszane i znaczna część otępień naczyniowych). W przebiegu otępień naczyniowych obserwuje się duże bogactwo obrazu klinicznego, albowiem niedokrwienie może dotyczyć zarówno kory mózgu, istoty białej, jąder podkorowych, oraz wszystkich struktur równocześnie [Roman 2002].

Pomocnym badaniem w diagnostyce otępień naczyniowych są badania neuroobrazowe (tomografia komputerowa i magnetyczny rezonans jądrowy). Brak zmian naczyniowopochodnych uszkodzenia mózgowia u osoby z otępieniem wyklucza rozpoznanie otępienia naczyniowego [Pullicino i wsp. 1996]. Obecność zmian naczyniowopochodnych nie wyklucza jednak współistnienia innych przyczyn otępienia. Sama obecność zmian naczyniowopochodnych w badaniu neuroobrazowym nie oznacza też, że u chorego rozwinęło się otępienie. Świadczy tylko o przebytych epizodach naczyniowym, często niemym klinicznie. Otępienie rozpoznaje się w oparciu o ocenę fenomenów życia psychicznego, a nie na podstawie obrazu radiologicznego. W tomografii komputerowej zmiany naczyniowopochodne objawiają się jako hipodensyjne ogniska [Pullicino i wsp. 1996, Tullberg i wsp. 2002]. Szczególne znaczenie posiada obecność ognisk niewielkich rozmiarów w okołokomorowej istocie białej,

zwłaszcza w okolicy rogów przednich i potylicznych komór bocznych, oraz centrum półkolistym (tzw. leukoencefalopatia okołokomorowa) [Pantoni i wsp. 1999, Bigler i wsp. 2002]. Równie ważne znaczenie mają ogniska hipodensyjne w korze mózgu i w każdym innym miejscu w mózgowiu. Magnetyczny rezonans jądrowy jest znacznie bardziej czuły, stąd ogniska leukoencefalopatii wykrywa się u 66% ludzi starych. Takie same ogniska występują również w leukodystrofiach i stwardnieniu rozsianym [Bigler i wsp. 2002]. Nie omawiamy zmian radiologicznych w ostrym niedokrwieniu, ani pozytonowej tomografii emisyjnej oraz tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu, angiografii tętnic mózgowych, gdyż metody te dokładnie opisał Angeleri i wsp. [1998].

PATOFIZJOLOGIA

Ogniska niedokrwienia powstają wskutek zamknięcia światła tętnicy unaczyniającej pewien obszar mózgu. Mechaniczna przyczyna tej niedrożności może być różna – najczęściej jest to blaszka miażdżycowa ze skrzepliną osadzoną na niej, zator (np. skrzeplina z serca w przebiegu zaburzeń rytmu) lub wynaczyniona krew. Dochodzi do martwicy tkanki mózgowia. Każdy czynnik ryzyka chorób serca i naczyń obwodowych będzie zarazem czynnikiem ryzyka niedokrwienia mózgu. Szczególnym typem zmian poniedokrwieniowych typowych dla otępienia naczyniowego są tzw. zatoki (lakuny) [Parnetti 1999]. Pierwotnie wiązano powstanie lakun z nadciśnieniem tętniczym. W chwili obecnej uważa się, że są trzy rodzaje lakun: typu I – powstałe w wyniku zawału, typu II – powstałe w wyniku małych krototoków spowodowanych pęknięciem mikrotętniaków i typu III – powstałe w wyniku mechanicznego poszerzenia obszaru wokół tętniczki [Parnetti 1999]. Otępienie rozwija się zazwyczaj jako wielozawałowe na skutek mnogich udarów korowych i podkorowych. Powstaje ono również w przebiegu mikro-

angiopatii (czyli drobnych lakun opisanych powyżej w istocie białej), skutek wynaczenia krwi (tętniaka), pojedynczego zawału lub zmniejszonej perfuzji mózgowia i niedokrwienia typu „ostatniej łąki” (okołokomorowa istota biała) [Parnetti 1999, Zekry i wsp. 2002b]. Ciekawy zespół stanowi encefalopatia miążdżycowa (choroba Binswagera) jako szczególnie przypadek otepienia lakunarnego [Zekry i wsp. 2002b]. Nie omawiamy biochemicznych mechanizmów ostrego niedokrwienia, gdyż nie jest ono tematem artykułu. Pewne elementy tego procesu omówił na łamach *Postępów* Mierzejewski i wsp. [2001]. Zespołowi CADASIL – genetycznie uwarunkowanej postaci otepienia naczyniowego związanej z genem Notch poświęcono odrębny artykuł na łamach *Postępów* [Iżicka i wsp. 2001].

Rodzi się pytanie, dlaczego skutkiem wielokrotnego niedokrwienia mózgu jest w pewnych przypadkach otepienie. Ważną rolę odgrywa umiejscowienie zmian [Tatemichi 1990]. Uszkodzenie hipokampa, pól kojarzeniowych, ciała migdałowatego, wzgórze, zwojów podstawy, obszarów podkorowych i wielu innych struktur doprowadza do nagromadzenia deficytów funkcji poznawczych. Zsumowane deficyty powstałe drogą uszkodzenia wielu struktur odpowiadających za wiele funkcji doprowadza do rozwoju takiego neuropsychologicznego zespołu anatomiczno-funkcjonalnego, że spełnia on kryteria ICD-10 otepienia. O sumowaniu się uszkodzeń, a wraz z nimi deficytów, świadczy zależność rozwoju otepienia od objętości zniszczonej tkanki i od lokalizacji przerwanych połączeń w obrębie o.u.n. [Tatemichi 1990, Moroney i wsp. 1997]. Otepienie rzadko powstaje jako rezultat pojedynczego udaru, czego nie potwierdza kontrowersyjne badanie Moroney i wsp. [1996]. Wg autorów 26,3% chorych po pierwszym udarze mózgu zapadało na otepienie. Rozbudowany system poznawczy umysłu człowieka oparty jest na wielokrotnionych obwodach neuronalnych, co oznacza wielokrotne kodowanie tej samej informacji. Pojedynczy udar rzadko uszkadza poważnie procesy myślenia, tworzenia pojęć,

operacje tworzone przy pomocy tychże pojęć i procesy kodowania informacji (pamięć). Nie oznacza to, że nawet w niemym klinicznie udarze nie można stwierdzić dyskretnych deficytów funkcji poznawczych przy pomocy baterii testów neuropsychologicznych [Walsh 2001]. Dopiero masywne zmiany lub uszkodzenie struktur strategicznych dla poznawczego funkcjonowania umysłu (np. hipokampa, wzgórze [Mills i wsp. 1978]) dają zespół objawów spełniający kryteria otepienia wg ICD-10 lub DSM-IV [Tatemichi 1990].

LECZENIE OTEPIENIA NACZYNIOWEGO

W otepieniu naczyniowym, podobnie jak w przebiegu choroby Alzheimer’a i chorobie rozsianych ciałek Lewy’ego, dochodzi do zaburzenia transmisji cholinergicznej w korze mózgu [Amenta i wsp. 2002a]. Przyczyna tego zjawiska nie jest znana i wynika prawdopodobnie z anatomicznej lokalizacji synaps neuronów cholinergicznych w korze mózgu i istocie białej okołokomorowej [Amenta i wsp. 2002a]. W otepieniu czołowo-skroniowym nie dochodzi do zaburzeń omawianej transmisji i leki cholinergiczne są mniej skuteczne niż w leczeniu innych postaci otepienia [Amenta i wsp. 2002a]. Skuteczność kliniczna riwastigminy, donepezylu i galantaminy potwierdzono badaniami klinicznymi w podwójnie ślepej próbie [Herrmann 2002, Pratt 2002]. Badań tych jest jednak niewiele w stosunku do badań w chorobie Alzheimer’a. Dysproporcja ta tłumaczona jest trudnościami metodologicznymi doboru grupy osób z otepieniem naczyniowym [Herrmann 2002, Pratt 2002]. Ostatnio ukazały się badania Lilienfelda i wsp. [2002] wykonane metodą podwójnie ślepej próby potwierdzające szczególną przydatność galantaminy w leczeniu zaburzeń funkcji poznawczych w przebiegu otepienia naczyniowego. Inhibitory acetylocholinesterazy można uznać za leczenie objawowe w zakresie poprawy funkcji poznawczych,

wspomagające odpowiednią rehabilitację pacjenta po naczyniowym uszkodzeniu mózgu.

Istnieją pojedyncze kontrolowane badania kliniczne nad przydatnością w leczeniu otępienia naczyniowego nimodypiny (antagonista wapnia) [Lopez-Arrieta i wsp. 2002], propentofiliny [Kittner 1999], hormonalnej terapii zastępczej u kobiet [Marks i wsp. 2002], mamantyny – antagonisty receptora NMDA [Mobius i wsp. 2002]. Udowodniono, że obniżające stężenie cholesterolu statyny zwalniają deteriorację procesów poznawczych i zapobiegają kolejnym niewielkim udarom niedokrwiennym mogącym pogorszyć funkcje poznawcze chorego [Sterzer i wsp. 2001, Vaughan i wsp. 2002]. Nasilenie otępienia naczyniowego zależy bowiem od rozległości niedokrwienia [Vaughan i wsp. 2002]. Wbrew oczekiwaniom nie zauważono, aby aspiryna podawana w prewencji wtórnej niedokrwienia mózgu hamowała rozwój deficytów funkcji poznawczych i spowalniała przebieg choroby [Williams i wsp. 2000]. Jest to tym bardziej zaskakujące, gdyż ochrania ona serce przed powtórny zawałem. Być może, wykonano zbyt małą ilość kontrolowanych badań klinicznych przydatności kwasu acetylosalicylowego. Nie ma dowodów skuteczności klinicznej w spowalnianiu postępu choroby i łagodzeniu zaburzeń funkcji poznawczej w otępieniu naczyniowym przez piracetam [Flicker i wsp. 2001]. Obserwacja ta jest tym bardziej interesująca, że piracetam jest pomocny w leczeniu afazji poudarowej – neuropsychologicznego zespołu anatomiczno-funkcjonalnego o takiej samej etiologii, jak otępienie naczyniowe [Huber 1999]. Afazja następuje natychmiast po niedokrwieniu, otępienie rozwija się zazwyczaj względnie powoli (tygodnie i miesiące). Piracetam działa neuroprotekcynie prawdopodobnie w ostrej fazie [Huber 1999]. Nie przeprowadzono również jakichkolwiek badań nad użyciem tokoferolu w leczeniu otępienia naczyniowego (niewielkie, lecz udowodnione znaczenie w chorobie Alzheimer). Suplementacja tokoferolem tym bardziej wymaga uwagi, gdyż badania własne autorów (dane

niepublikowane) i praca Ryglewicz i wsp. [2002] potwierdzają obniżone stężenie tego antyoksydanta u chorych z otępieniem naczyniowym. Deprenyl i EGb 761 (wyciąg z miłorzębu) również nie zostały przebadane pod kątem skuteczności w leczeniu otępienia naczyniowego. Niewielka liczba badań klinicznych w podwójnie ślepej próbie powoduje, że leczenie otępienia naczyniowego jest mało poznane. Bez wątpliwa skuteczne są inhibitory acetylocholinoesterazy. Oczywiście profilaktyka miażdżycy i chorób sercowo-naczyniowych wdrożona już od wczesnej młodości zmniejsza ryzyko zachorowania na otępienie naczyniowe [Schmidt i wsp. 2002, de la Torre 2002], jednak leki stosowane w profilaktyce miażdżycy w rozwiniętym otępieniu nie są skuteczne [Amenta i wsp. 2002a, Frishman i wsp. 2002, Schmidt i wsp. 2002]. Szczególne znaczenie w profilaktyce otępienia naczyniowego posiada skrupulatne leczenie nadciśnienia tętniczego najlepiej inhibitorami konwertazy angiotensyny i antagonistami wapnia pochodnymi dihydropirydyny [Amenta i wsp. 2002a, Frishman i wsp. 2002, Schmidt i wsp. 2002].

ZAKOŃCZENIE

Zmiany naczyniowe w mózgu stanowią trzecią, po chorobie Alzheimer'a i chorobie rozsianych ciałek Lewy'ego, przyczynę otępień. Powszechność zmian niedokrwiennych mózgu, zainteresowanie udarami kliniki chorób wewnętrznych i neurologii zdominowało problematykę chorób naczyniowych mózgu marginalizując psychiatryczne i neuropsychologiczne aspekty rozwoju głębokich deficytów poznawczych kończących się otępieniem naczyniowym. W związku z tym znacznie mniej wiadomo na temat postępowania farmakologicznego w tego typu otępieniu. Wzrastająca liczba udarów mózgu i starzenie się społeczeństwa czyni problem otępień naczyniowych zagadnieniem pierwszej wagi współczesnej psychiatrii zmian organicznych o.u.n.

PIŚMIENICTWO

1. Amenta F, Di Tullio MA, Tomassoni D. The cholinergic approach for the treatment of vascular dementia: evidence from pre-clinical and clinical studies. *Clin Exp Hypertens* 2002; 24: 697–713.
2. Amenta F, Mignini F, Rabbia F, Tomassoni D, Veglio F. Protective effect of anti-hypertensive treatment on cognitive function in essential hypertension. Analysis of published clinical data. *J Neurol Sci* 2002; 203–204 (C): 147–51.
3. Angeleri F, Logullo F. Wieloogniskowe choroby naczyńniowe mózgu. W: Majkowski J, red. *Udary naczyńniowe mózgu, diagnostyka i leczenie*. Warszawa: Wyd Lek PZWL; 1998: 39–81.
4. Barker WW, Luis CA, Kashuba A, Luis M, Harwood DG, Loewenstein D, Waters C, Jimison P, Shepherd E, Sevush S, Graff-Radford N, Newland D, Todd M, Miller B, Gold M, Heilman K, Doty L, Goodman I, Robinson B, Pearl G, Dickson D, Duara R. Relative frequencies of Alzheimer disease, lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the state of Florida brain bank. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002; 16: 203–12.
5. Bigler ED, Kerr B, Victoroff J, Tate DF, Breitner JC. White matter lesions, quantitative magnetic resonance imaging, and dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002; 16: 161–70.
6. Cendrowski W. Epidemiologia naczyńniowych udarów mózgu. W: Majkowski J, red. *Udary naczyńniowe mózgu, diagnostyka i leczenie*. Warszawa: Wyd Lek PZWL; 1998: 13–22.
7. Erkinjuntti T. Clinical criteria for vascular dementia: the NINDS-AIREN criteria. *Dementia* 1994; 5: 189–92.
8. Fahlander K, Wahlén A, Almkvist O, Backman L. Cognitive functioning in Alzheimer's disease and vascular dementia: further evidence for similar patterns of deficits. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002; 24: 734–44.
9. Fitten LJ, Ortiz F, Ponton M. Frequency of Alzheimer's disease and other dementias in a community outreach sample of Hispanics. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 1301–8.
10. Flicker L, Grimley Evans G. Piracetam for dementia or cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD001011.
11. Frishman WH. Are antihypertensive agents protective against dementia? A review of clinical and preclinical data. *Heart Dis* 2002; 4: 380–6.
12. Gabryelewicz T. Rozpowszechnienie zespołów otepiennych wśród mieszkańców warszawskiej dzielnicy Mokotów w wieku 65–84 lat. *Psychiatr Pol* 1999; 33: 353–66.
13. Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, Du Boulay GH, McAllister VL, Marshall J, Russel RWR, Symon L. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975; 32: 632–7.
14. Herrmann N. Cognitive pharmacotherapy of Alzheimer's disease and other dementias. *Can J Psychiatry* 2002; 47: 715–22.
15. Huber W. The role of piracetam in the treatment of acute and chronic aphasia. *Pharmacopsychiatri* 1999; 32 (supl 1): 38–43.
16. Iłżecka J, Stelmasiak Z. CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) – aspekty patogenetyczne i kliniczne. *Post Psychiatr Neurol* 2001; 10: 21–6.
17. Jellinger KA. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *Neural Transm* 2002; 109: 813–36.
18. Kalmijn S, Foley D, White L, Burchfiel CM, Curb JD, Petrovitch H, Ross GW, Havlik RJ, Launer LJ. Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese – American elderly men. The Honolulu – Asia aging study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2255–60.
19. Kądzielawa D. Neuropsychologia kliniczna; charakterystyka dyscypliny. W: Strelau J, red. *Psychologia. Podręcznik akademicki. Tom III. Jednostka w społeczeństwie i elementy psychologii stosowanej*. Gdańsk: Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne; 2000: 649–62.
20. Kittner B. Clinical trials of propentofylline in vascular dementia. European / Canadian Propentofylline Study Group. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13 (supl 3): S166–71.
21. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne. Kraków–Warszawa: Uniw Wyd Med “Vesalius”, IPiN; 1997.
22. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Badawcze kryteria diagnostyczne. Kraków–Warszawa: Uniw Wyd Med “Vesalius”, IPiN; 1998.
23. de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Witteman JC, Hofman A, van Gijn J, Breteler MM. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain* 2002; 125: 765–72.

24. Lilienfeld S, Kurz A. Broad therapeutic benefits in patients with probable vascular dementia or Alzheimer's disease with cerebrovascular disease treated with galantamine. *Ann NY Acad Sci* 2002; 977: 487–92.
25. Lopez-Arrieta JM, Birks J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD000147.
26. MacKnight C, Rockwood K, Awalt E, McDowell I. Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 14: 77–83.
27. Marks SJ, Batra RR, Frishman WH. Estrogen replacement therapy for cognitive benefits: viable treatment or forgettable "senior moment"? *Heart Dis* 2002; 4: 26–32.
28. Meguro K, Ishii H, Yamaguchi S, Ishizaki J, Shimada M, Sato M, Hashimoto R, Shimada Y, Meguro M, Yamadori A, Sekita Y. Prevalence of dementia and dementing diseases in Japan: the Tajiri project. *Arch Neurol* 2002; 59: 1109–14.
29. Mierzejewski P, Kostowski W. Procesy zwyrodnieniowe w układzie nerwowym i perspektywy ich farmakoterapii. *Post Psychiatr Neurol* 2001; 10: 219–44.
30. Mills RP, Swanson DP. Nertical oculomotor apraxia and memory loss. *Ann Neurol* 1978; 4: 149–53.
31. Mobius HJ, Stoffler A. New approaches to clinical trials in vascular dementia: memantine in small vessel disease. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13 (supl 2): 61–6.
32. Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW, Paik MC, Stern Y, Tatemichi TK. Risk factors for incident dementia after stroke. Role of hypoxic and ischemic disorders. *Stroke* 1996; 27: 1283–9.
33. Moroney JT, Bagiella E, Hachinski VC, Molsa PK, Gustafson L, Brun A, Fischer P, Erkinjuntti T, Rosen W, Paik MC, Tatemichi TK, Desmond DW. Misclassification of dementia subtype using the Hachinski Ischemic Score: results of a meta-analysis of patients with pathologically verified dementias. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 826: 490–2.
34. Pantoni L, Leys D, Fazekas F, Longstreth WT Jr, Inzitari D, Wallin A, Filippi M, Scheltens P, Erkinjuntti T, Hachinski V. Role of white matter lesions in cognitive impairment of vascular origin. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13 (supl 3): S49–54.
35. Parnetti L. Pathophysiology of vascular dementia and white matter changes. *Rev Neurol (Paris)* 1999; 155: 754–8.
36. Posner HB, Tang MX, Luchsinger J, Lantigua R, Stern Y, Mayeux R. The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. *Neurology* 2002; 58: 1175–81.
37. Pratt RD. Patient populations in clinical trials of the efficacy and tolerability of donepezil in patients with vascular dementia. *J Neurol Sci* 2002; 15: 57–65.
38. Pullicino P, Benedict RH, Capruso DX, Vella N, Withiam-Leitch S, Kwen PL. Neuroimaging criteria for vascular dementia. *Arch Neurol* 1996; 53: 723–8.
39. Roman GC. Vascular dementia revisited: diagnosis, pathogenesis, treatment, and prevention. *Med Clin North Am* 2002; 86: 477–99.
40. Ryglewicz D, Rodo M, Kunicki PK, Bednarska-Makaruk M, Graban A, Łojkowska W, Wehr H. Plasma antioxidant activity and vascular dementia. *J Neurol Sci* 2002; 15: 195–7.
41. Scheltens P, Hijdra AH. Diagnostic criteria for vascular dementia. *Haemostasis* 1998; 28: 151–7.
42. Schmidt R, Fazekas F, Enzinger C, Ropele S, Kapeller P, Schmidt H. Risk factors and progression of small vessel disease-related cerebral abnormalities. *J Neural Transm* 2002; 62 (supl): 47–52.
43. Sterzer P, Meintzschel F, Rosler A, Lanfermann H, Steinmetz H, Sitzer M. Pravastatin improves cerebral vasomotor reactivity in patients with subcortical small-vessel disease. *Stroke* 2001; 32: 2817–20.
44. Tatemichi TK. How acute brain failure becomes chronic: a view of the mechanisms of dementia related to stroke. *Neurology* 1990; 40: 1652–9.
45. de la Torre JC. Vascular basis of Alzheimer's pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 977: 196–215.
46. Tullberg M, Hultin L, Ekholm S, Mansson JE, Fredman P, Wikkelso C. White matter changes in normal pressure hydrocephalus and Binswanger disease: specificity, predictive value and correlations to axonal degeneration and

- demyelination. *Acta Neurol Scand* 2002; 105: 417–26.
47. Vallar G. Current methodological issues in human neuropsychology. W: Boller F, Grafman J, red. *Handbook of neuropsychology*. Tom 5. Amsterdam: Elsevier; 1991: 343–78.
 48. Vaughan CJ, Delanty N, Basson CT. Do statins afford neuroprotection in patients with cerebral ischaemia and stroke? *CNS Drugs* 2001; 15: 589–96.
 49. Walsh KW. Jak rozumieć uszkodzenie mózgu. *Podstawy diagnozy neuropsychologicznej*. Warszawa: Instytut Psychiatrii i Neurologii; 2001.
 50. Wciórka J. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych. W: *Psychiatria*. Tom II. *Psychiatria kliniczna*. Wrocław: Wyd Med Urban & Partner; 2002: 1–41.
 51. Williams PS, Spector A, Orrell M, Rands G. Aspirin for vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001296.
 52. Yuspeh RL, Vanderploeg RD, Crowell TA, Mullan M. Differences in executive functioning between Alzheimer's disease and subcortical ischemic vascular dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002; 24: 745–54.
 53. Zekry D, Duyckaerts C, Belmin J, Geoffre C, Moulias R, Hauw JJ. Alzheimer's disease and brain infarcts in the elderly Agreement with neuropathology. *J Neurol* 2002; 249: 1529–34.
 54. Zekry D, Duyckaerts C, Moulias R, Belmin J, Geoffre C, Herrmann F, Hauw JJ. Degenerative and vascular lesions of the brain have synergistic effects in dementia of the elderly. *Acta Neuropathol (Berl)* 2002; 103: 481–7.

*Adres: Dr Tadeusz Pietras, Pracownia Gerontologii Kliniki Pneumonologii i Alergologii
Uniwersytetu Medycznego, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź*