

Pamięć w neurologii: zaburzenia, diagnostyka i leczenie

Memory in neurology: problems, diagnosis and treatment

Teofan M. Domżał

Klinika Neurologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

STRESZCZENIE

Pamięć to zdolność magazynowania i odtwarzania informacji. W praktyce neurologicznej często spotyka się pacjentów skarżących się na zaburzenia pamięci. Zaburzenia te mogą mieć podłoże organiczne, jak to ma miejsce w zwyrodnieniowych chorobach układu nerwowego, lub też mogą być pochodzenia czynnościowego, np. w nerwicach, depresji i w psychozach. Wiedza na ten temat nie jest zbyt upowszechniona, dlatego celem artykułu jest krótkie przedstawienie rodzajów pamięci, jej anatomii, patofizjologii, sposobu badania i postępowania leczniczego. Pamięć dzielimy na krótkotrwałą i długotrwałą i w jej organizacji oraz magazynowaniu udział biorą liczne ośrodki korowe mózgu z główną rolą hipokampa, uważanego za fabrykę pamięci. Amnezja to brak pamięci, który jest jednym z objawów zespołu otępiennego. Amnezja może pojawić się nagle lub postępować powoli. Badanie pamięci wymaga przeprowadzenia krótkiego testu dostępnego ogółowi lekarzy. W leczeniu stosuje się różne grupy leków w zależności od pochodzenia zaburzeń i okresu choroby. W zaburzeniach organicznego pochodzenia leczenie tylko doraźnie wpływa na poprawę pamięci w pierwszym okresie choroby, dlatego w przypadkach, w których zaleca się dalsze leczenie, przy wyborze leku należy brać pod uwagę dotychczasową skuteczność metody, tolerancję leczenia oraz dostępność i koszty leczenia.

Forum Medycyny Rodzinnej 2013, tom 7, nr 4, 155–164

słowa kluczowe: podział i anatomia pamięci, badanie, leczenie

ABSTRACT

Memory is the capability to store and retrieve information. In neurological practice, the cases of patients suffering from memory disorders are often. These disorders can have organic origins which take place in degenerative diseases of the nervous system, or functional origins, e.g. in neurosis, depression and psychosis. Since the disease is not common knowledge, the aim of this article is to briefly present memory types, its anatomy, pathophysiology, ways of examination and treatment.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Teofan M. Domżał
Klinika Neurologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie
ul. Szaserów 128
00-909 Warszawa
tel.: 22 681 64 46
e-mail: teofandomzal@poczta.onet.pl

Copyright © 2013 Via Medica
ISSN 1897-3590

Memory is divided into long-term and short-term memory and a number of cortical brain centers take part in its organization and storage, mainly hippocampus which is regarded to be a memory's factory.

Amnesia is a lack of memory which is one of dementia's symptoms. Amnesia can appear suddenly or develop slowly. To examine memory it is necessary to conduct a short test accessible to all doctors. In the treatment, there are different groups of medicines used depending on the origins and duration of the disease. In the organic-based disorders, the treatment improves the memory only temporarily, in the first stage of the disease. That is why in the cases demanding further treatment different variables, such as method efficacy, treatment tolerance, its availability and cost, should be taken into consideration.

Forum Medycyny Rodzinnej 2013, vol 7, no 4, 155–164

słowa kluczowe: division and anatomy of memory, examination, treatment

WSTĘP

Pamięć to zdolność magazynowania i odtwarzania informacji. Stanowi ona podstawową funkcję w przyrodzie zapisaną w DNA i zakodowaną w genomie za pomocą czterech liter oznaczających cztery nuklotydy: A — adenina, C — cytozyna, T — tymina i G — guanina. Pojęcie pamięci jest dość szerokie i w tym sensie posiadają ją także przedmioty martwe, jak np. pamięć kształtu. Pamięć zbudować potrafi również człowiek, z czego korzystamy dziś codziennie, używając komputerów. Pamięć zwierząt i człowieka utrwalona w postaci engramów w szarych komórkach mózgu zdefiniowana została krótko w 1980 roku przez Ungara [1] jako „trwanie przeszłości w teraźniejszości”.

Bardzo często spotykaną skargą u neurologa jest brak lub upośledzenie pamięci. Pacjent wyraża to krótko: „nie mam pamięci” lub „tracę pamięć”. Zadaniem neurologa jest ustalenie, z jakim rodzajem zaburzenia ma do czynienia, co wymaga zadania kilku pytań, znalezienie przyczyny zaburzenia i zastosowanie odpowiedniego leczenia. Podstawowa wiedza na ten temat nie jest zbyt głęboka i często dochodzi do pomyłek diagnostycznych. Zwykle pomija się dokładniejsze badanie, stwierdzając ogólnie, że pacjent jest przytomny, świadomy, zorientowany w czasie, miejscu

i otoczeniu. Celem tego artykułu jest przypomnienie podstawowych wiadomości na temat pamięci i jej zaburzeń w chorobach układu nerwowego oraz przedstawienie praktycznych wskazówek w postępowaniu diagnostycznym i leczniczym.

RODZAJE PAMIĘCI

W tworzeniu pamięci można wyróżnić cztery fazy, mianowicie:

- zapamiętywanie wszelkich informacji;
- przechowywanie ich w neuronach odpowiedzialnych za magazynowanie;
- przypominanie tych informacji, kiedy potrzeba;
- rozpoznawanie rodzaju informacji [2].

Praktyczne znaczenie dla klinicysty ma podział pamięci na dwa rodzaje: pamięć świeżą (krótkotrwałą) i pamięć długotrwałą.

Pamięć **krótkotrwałą**, świeża, to inaczej zdolność zapamiętywania tego, co jest odbierane w danej chwili przez zmysły. Jest to pamięć **robocza**, najbardziej nietrwała i najczęściej ulega zaburzeniom w różnych chorobach lub pod wpływem innych silnych bodźców [3]. W powstawaniu pamięci krótkotrwałej podstawową rolę odgrywają impulsy elektryczne i neuroprzekazniki, głównie acetylocholina. Ten rodzaj pamięci umożliwia uczenie się i przyswajanie nowych informacji i prowadzi

Tabela 1

Podział pamięci

Krótkotrwała	Długotrwała
Robocza	
Deklaratywna	Proceduralna
Semantyczna	Świadoma
Epizodyczna	Nieświadoma

do powstania pamięci długotrwałej. Pamięć krótkotrwała przerabiana jest w hipokampie w postaci engramów białkowych i przekazywana do odpowiednich ośrodków korowych.

Pamięć **długotrwała** powstaje z przetworzenia świeżej pamięci w hipokampie i jest zmagazynowana w różnych ośrodkach korowych płata czołowego i skroniowego. Ten rodzaj pamięci jest bardziej odporny na zaburzenia niż pamięć krótkotrwała. Pamięć długotrwała dzieli się na dwa różne typy: pamięć deklaratywną i proceduralną. Pamięć **deklaratywna** odpowiada za kwestię „wiem, że” i dzieli się na pamięć **semantyczną** — opisową, dotyczącą słów i nazw, i pamięć **epizodyczną**, magazynującą wydarzenia [4]. Pamięć **proceduralna** z kolei dzieli się na pamięć **świadomą** — dotyczącą świadomie wykonywanych czynności wyuczonych, nazywana też pamięcią operacyjną, i pamięć **nieświadomą** — pamiętającą czynności wykonywane automatycznie, nieświadomie, jak np. równowaga, kontrola chodu itp. (tab. 1).

Pamięć **operacyjna**, która jest wyższym stopniem świadomej pamięci proceduralnej, odpowiada za zdolność planowania, rozwiązywania problemów i podejmowanie decyzji. Pamięć proceduralna odpowiada za kwestię „wiem, jak to wykonać”. Ponadto wyróżnić można wiele rodzajów pamięci wybiórczej związanej z poszczególnymi zmysłami, a więc pamięć węchową, wzrokową, słuchową, smakową, dotykową, bólową. W podręcznikach wymieniane są jeszcze inne rodzaje pamięci, ale najczęściej w praktyce klinicznej mówi się o pamięci krótko- i długotrwałej i je się bada. Te dodatkowe podziały pamięci mają

znaczenie bardziej poznawcze niż kliniczne i stanowią przedmiot rozważań i badań psychologicznych. Klinicysta musi wiedzieć, co oznacza u danego pacjenta skarga na znikanie pamięci, gdzie szukać przyczyny i jak można choremu pomóc. Upośledzenie pamięci nie jest objawem ogniskowym i nie ma znaczenia lokalizacyjnego.

ZARYS ANATOMII I FIZJOLOGII PAMIĘCI

Od początku odkrycia znaczenia i roli mózgu w życiu człowieka, to jest około 5 tysięcy lat temu, fascynacja jego znaczeniem indukowała badania naukowe, które dopiero w drugiej połowie XIX wieku przyniosły największe owoce w postaci powstania współczesnej wiedzy o strukturze i funkcji tego najważniejszego narządu. Od początku powstania człowieka mózg powiększył się prawie 5-krotnie. Układ nerwowy liczy ponad 100 miliardów neuronów i 10 razy więcej komórek glejowych, z tego sam płaszcz (kora mózgowa) ma ponad 14 miliardów i gdyby wyrównać wszystkie pofałdowania, zajmowałby 1,5 km² powierzchni. Praca tego organu pochłania 20% całego przyswajanego tlenu, choć jego waga to zaledwie 2% ciężaru ciała. Cały ośrodkowy układ nerwowy (OUN) bierze udział w odbiorze, przetwarzaniu i magazynowaniu informacji, z których część w postaci engramów białkowych jest magazynowana jako pamięć długotrwała. Każda informacja trafiająca do OUN wywołuje liczne reakcje efektorowe w ogromnej sieci neuronalnej i aktywuje nieraz bardzo odległe neurony. Anatomia pamięci jest zatem bardzo złożona i obejmuje korę mózgową starą i nową, ośrodki mózgowe oraz najważniejszy twór związany z przetwarzaniem i magazynowaniem pamięci, jakim jest hipokamp. Pamięć nie ma jednego miejsca w mózgu, o czym wiadomo było już od dawna. Liczne badania początkowo prowadzone podczas operacji na otwartym mózgu w postaci elektrycznej stymulacji każdego skrawka kory mózgowej przez Panfielda [5] oraz współczesne wyszukane metody funkcjonalnego rezonansu magnetycznego tylko

z grubsza pozwoliły na ustalenie pewnych regionów związanych bezpośrednio z przetwarzaniem i magazynowaniem pamięci. Badania za pomocą funkcjonalnego rezonansu magnetycznego i pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) wykazały aktywność w okolicach kory przedczołowej, jak również w hipokampie, płacie skroniowym, zakręcie obręczy i nawet w mózdzku. Nie wdając się w szczegóły zbędne lekarzowi w praktyce, wiadomo, że główne znaczenie dla pamięci mają dwa płaty — czołowy, w pamięci krótkotrwałej i przetwarzaniu informacji, oraz skroniowy, w pamięci długotrwałej, organizacji i magazynowaniu informacji [3, 6, 7]. Duży i znaczący udział ma tu stara część kory płata skroniowego, w której główną rolę spełnia hipokamp (nazwa pochodzi od mitologicznego konia ciągnącego wóz Posejdona) przez swoje połączenia z całym układem limbicznym i nową korą mózgową poprzez sklepienie i ciała suteczkowe. Hipokamp jest fabryką pamięci i centralnym miejscem w całym procesie organizacji zapamiętywania powiązany ze wszystkimi ośrodkami, więc największe upośledzenie pamięci powstaje na skutek uszkodzenia tej ważnej struktury. W przetwarzaniu i magazynowaniu pamięci biorą także udział komórki glejowe, ale ich rola nie jest do końca poznana. Zwiększenie liczby komórek glejowych stwierdzono np. w mózgu Einsteina, który był zaskakująco mały jak na takiego geniusza. Badania wielu mózgów ludzi szczególnie uzdolnionych nie wykazały zależności pamięci i talentu od wielkości tego narządu ani też od struktury kory mózgowej, ale w pojedynczych przypadkach wykryto pewne wyróżniające cechy, jak np. większy ośrodek ruchowy mowy Broki u najwybitniejszego poligloty Emila Krebsa (1867–1930).

Zasługą Golgiego jest odkrycie szczeliny między neuronami, co oznacza, że cała sieć neuronalna nie ma bezpośredniej anatomicznej styczności neuron z neuronem, ale każda informacja przewodzona elektrycznie w neuronie jest przetwarzana w synapsie na bodziec

chemiczny i transmitowana do kolejnych neuronów (Dale [8] — nagroda Nobla w 1936 r.). W organizowaniu i magazynowaniu pamięci długotrwałej udział biorą neuroprzekaźniki i swoiste białka tworzące engramy. Białka te wyizolowano z neuronów hipokampa ślimaka kalifornijskiego (*Aplysia californica*), u którego ten ośrodek anatomiczny pamięci zbudowany jest z około 20 tysięcy dużych neuronów stanowiących doskonały model badania fizjologii i biochemii jego funkcji [9]. Na modelu hipokampa u myszy przeprowadzono wiele doświadczeń i stwierdzono, że nośnikiem pamięci długotrwałej jest białko *CREB*, nazwane tak od pierwszych liter *cATP Response Element Binding protein*. Powstaje ono z RNA w cytoplazmie neuronu na skutek aktywacji neuronu informacjami. Białko to, nazwane białkiem pamięci, obecne jest w mózgach wszystkich zwierząt [8]. Istnieją jednak wątpliwości, czy rzeczywiście białko to u człowieka ma takie znaczenie.

Badania doświadczalne Konorskiego i jego szkoły z Instytutu Biologii Doświadczalnej im. Nenckiego [10–12] na modelu zwierzęcym potwierdziły znaną hipotezę kanadyjskiego psychologa Donalda Hebba [13] o tworzeniu się obwodów uczących się pod wpływem aktywacji neuronów. Stwierdzono, że siła połączenia między neuronami wzrasta pod wpływem aktywacji sąsiednich neuronów różnymi bodźcami. Powstają w ten sposób nowe połączenia za pomocą dendrytów, co ułatwia przekazywanie nowych informacji. W hipokampie zaś pod wpływem aktywacji powstają nowe neurony [9]. Świeże informacje zbierane są w ośrodkach przedczołowych kory mózgowej, następnie przesyłane do hipokampa, gdzie są przetwarzane i w postaci białkowych engramów magazynowane w różnych ośrodkach całej kory mózgowej [7].

BADANIE PAMIĘCI

Badanie pamięci zaleca się w każdym przypadku organicznego uszkodzenia mózgu, jednak w praktyce rzadko zajmuje się tym neu-

rolog, kieruje natomiast pacjenta do psychologa. Wyjątek stanowią chorzy z otępieniem lub łagodnymi zaburzeniami poznawczymi, u których upośledzenie pamięci jest główną skargą, ale i w tych przypadkach zasięga się opinii psychologa. Zaburzenia pamięci w lokalizacji procesu uszkodzającego mózg nie mają większego znaczenia, ponieważ mogą one wystąpić w każdym procesie organicznym mózgu, a także w zaburzeniach psychicznych, zwłaszcza w depresji. Stąd może wynikać mniejsze zainteresowanie tym objawem, co nie jest słuszne, gdyż to neurolog w swoim gabinecie, bez odsyłania na badania psychologiczne, powinien odróżnić organiczne pochodzenie objawu od czynnościowego. Tego oczekuje od niego chory i jego rodzina, wiadomo bowiem, jak długo oczekuje się obecnie na różne badania zlecane ambulatoryjnie. Badania metodami obrazowania mózgu są tylko uzupełnieniem badania klinicznego.

Obserwując uważnie pacjenta od chwili wejścia do gabinetu, nawet niezbyt doświadczony lekarz może zauważyć dezorientację i zakłopotanie chorego ze znacznym ubytkiem pamięci. Wywiad chorobowy zebrany od chorego i rodziny zwykle wystarcza do potwierdzenia ubytków. Samo badanie pamięci nie jest skomplikowane i wstępne informacje można uzyskać już po krótkiej rozmowie z chorym, zadając pytania dotyczące orientacji w czasie obecnym i minionym oraz miejscu, w którym się znajduje i w którym żyje, polecając choremu powtórzyć trzy wybrane słowa zaraz i po kilku minutach oraz odejmować od stu np. po 7 w kolejnych 3–5 działaniach. Kolejne pytania dotyczą poprawności rozpoznawania i nazywania pokazywanych przedmiotów częstego użytku, jak długopis, grzebień, nóż czy zegarek. Bardzo pomocny jest test z rysowaniem zegara, gdzie poleca się narysować tarczę, oznaczyć godziny i ustawić wskazówki na wybrany czas.

Bardziej szczegółowych danych dostarcza skrócony test *Mini Mental Scale* (MMS) oceniający ubytek pamięci w liczbach od 0 do 30 punktów. Test jest powszechnie dostępny w internet-

cie i materiałach reklamowych dostarczanych przez firmy produkujące leki poprawiające pamięć. Zaburzenia pamięci mogą być wynikiem organicznych zmian w OUN lub zaburzeń czynności mózgu spowodowanych nerwicami. Podejrzenie, że zaburzenia pamięci mogą być organicznego pochodzenia, wymaga badania mózgu metodami obrazowania oraz badania elektroencefalograficznego, choć wyniki tych badań nie przesądzają o rozpoznaniu.

KLINICZNE POSTACIE ZABURZEŃ PAMIĘCI

Amnezja

Amnezja oznacza utratę pamięci i w jej obrębie można wyróżnić nagle powstającą amnezję, która przemija, lub utrwaloną, ze stopniowo postępującym ubytkiem pamięci, jak to ma miejsce w chorobach zwyrodnieniowych układu nerwowego. Amnezja może być całkowita lub częściowa — dotycząca jednego rodzaju pamięci, jak np. amnezja słowna, akalkulia, agnozja wzrokowa czy słuchowa.

Ostra amnezja

Ostra amnezja powstaje nagle i może być zaburzeniem odwracalnym lub pozostać trwałym nieodwracalnym upośledzeniem, które nastąpiło w wyniku uszkodzenia mózgu, np. po udarze niedokrwiennym, zapaleniu mózgu lub ciężkim urazie.

Klasycznym przykładem nagłej utraty pamięci jest przemijająca amnezja całkowita (TGA, *transient global amnesia*) opisana przez Bendera [14] w 1956 roku jako udar amnestyczny. Używa się także określenia „ostra zespół amnestyczny”, choć słowo „zespół” oznacza kilka objawów wskazujących na jedno miejsce uszkodzenia i powinno być używane tylko w takim znaczeniu. Jest to zagadkowa amnezja, charakteryzująca się całkowitą utratą pamięci dotyczącej głównie orientacji w czasie, miejscu i otoczeniu przy zachowanej świadomości pozwalającej na kontynuowanie rozpoczętej czynności. Chory dotknięty TGA wędruje, nie wiedząc dokąd ani gdzie się obecnie znajduje. Pamięć deklaratywna

wraca zazwyczaj w ciągu kilku godzin, które całkowicie wypadają z pamięci chorego. Napad może wystąpić tylko raz w życiu i dotąd nie stwierdzono konkretnej przyczyny tego napadu amnestycznego. Wysuwa się hipotezę niedokrwienia w zakresie hipokampa, rodzaj przemijającego ataku niedokrwiennego (TIA, *transient ischemic attack*). W pojedynczych przypadkach wykryto ogniska niedokrwienne w jądrach wzgórza.

Podobny zespół może pojawić się w padaczkę skroniowej opisanej jako przemijająca amnezja padaczkowa przez Jacksona w 1889 roku. Różnica polega na tym, że w padaczkę napady się powtarzają, trwają krótko i mogą mieć różny obraz kliniczny.

Ostra amnezja przemijająca może wystąpić po wstrząśnięciu mózgu, napadzie padaczkowym czy omdleniu i polega na utracie pamięci o okolicznościach, w jakich doszło do urazu głowy (niepamięć wsteczna — *amnesia retrograda*).

Zespół opisany przez Korsakowa u 20 chorych nadużywających alkoholu jako ostra psychoza alkoholowa jest także przykładem ostrego upośledzenia pamięci zastąpionej konfabulacjami. Podobne objawy mogą wystąpić w encefalopatii alkoholowej opisanej nieco wcześniej przez Wernickego w postaci porażenia okoruchowego z ataksją i zaburzeniami świadomości. W zespole Korsakowa dominują jednak zaburzenia pamięci, zaś w encefalopatii Wernickego — objawy organiczne ze śródmózgowia. Dziś oba te zespoły łączy się, a zespół Korsakowa uważany jest za jeden z objawów i następstwo encefalopatii Wernickego. Kliniczne objawy mogą być inne, ale miejsca uszkodzenia podobne. Objawy kliniczne obu zespołów mogą się pojawić w uszkodzeniach śródmózgowia, wzgórza i płatów skroniowych nie tylko po zatruciach alkoholem, ale także po urazach, w zapaleniach i guzach mózgu. W przypadkach, w których przyczyną wystąpienia objawów może być alkohol, zaleca się leczenie dużymi dawkami witaminy B1.

Postępująca amnezja

Postępująca amnezja powstaje stopniowo, powoli i jest zjawiskiem nieodwracalnym, będącym jednym z objawów organicznego procesu chorobowego w mózgu. Stanowi jeden z objawów chorób zwyrodnieniowych, niedokrwienia lub guza mózgu. W pierwszym okresie może być jedynym objawem organicznym.

Otępienie

Otępienie jest zespołem objawów klinicznych dotyczących ubytku wyższych czynności kory, nie tylko pamięci, ale również intelektu, a więc zasobu wiedzy, myślenia, krytycyzmu, orientacji, mowy, czytania i pisania z dominującym ubytkiem pamięci u większości chorych. W późniejszym okresie występują wyraźne zmiany w zachowaniu chorych, choć nie zawsze, np. u sawantów czy w autyzmie. Pierwszym objawem otępienia może być początkowo łagodne zaburzenie funkcji poznawczych. Zespół otępienny może być stabilny, np. w niedorozwoju, lub postępujący w chorobach zwyrodnieniowych lub guzach mózgu.

U podłoża otępienia leżą organiczne i nieodwracalne zmiany w mózgu polegające na zaniku i kurczeniu się neuronów oraz zmniejszeniu połączeń międzyneuronalnych. Otępienia dzielą się na pierwotne i wtórne. Do otępienia pierwotnego zalicza się chorobę Alzheimera, zwyrodnienie czołowo-skroniowe i zwyrodnienie z ciałkami Lewego. Otępienia wtórne to: naczyniowe, metaboliczne, pourazowe, toksyczne, pozapalne, w guzach mózgu, w stwardnieniu rozsianym. Inne podziały otępień opierają się różnych kryteriach, jak np. dziedziczne i nabyte, ostre i przewlekłe. W klinicznym rozpoznaniu otępienia wskazuje się zawsze jego przyczynę.

Łagodne zaburzenia funkcji poznawczych

Pierwszymi objawami sygnalizującymi możliwość wystąpienia postępującego procesu chorobowego mózgu zaburzającego pamięć są łagodne zaburzenia funkcji poznawczych. Do funkcji tych należy przede wszystkim pamięć

oraz uwaga, myślenie i spostrzeganie. Łagodnie zaburzenia poznawcze nie zawsze oznaczają wstępną fazę otępienia i mogą się pojawić w każdej prawie chorobie mózgu, po różnych lekach, zatruciach, a także w nerwicach i zespołach depresyjnych reaktywnych i pierwotnych. W badaniach wykazano jednak, że liczba otępień w grupie z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi jest znacznie wyższa niż w ogólnej populacji.

LECZENIE UPOŚLEDZENIA PAMIĘCI

Leczenie upośledzenia pamięci jest działaniem złożonym i niełatwym. Najczęstszym postępowaniem jest farmakoterapia. Jest to metoda najprostsza, najczęściej stosowana, ale jednak niewystarczająca do uzyskania sukcesu i powinna być wzmocniona odpowiednimi ćwiczeniami pamięci, które bardziej aktywizują neurony, tworząc nowe połączenia. Farmakologia działa jedynie na receptory ułatwiające odbiór i transformację informacji. W leczeniu stosowane są także metody zewnętrznej magnetycznej stymulacji mózgu oraz głęboka stymulacja implantowanymi elektrodami.

■ Farmakoterapia

Medycyna dysponuje kilkoma lekami sprawdzonymi w badaniach kontrolowanych i kilkoma zalecanymi, o działaniu niepotwierdzonym takimi badaniami, jednak stosowanymi w praktyce z kilku powodów. Do tej drugiej grupy zalicza się leki uważane za stymulujące procesy pamięciowe, mające działanie neuroprotektyjne, wspomagające i naczyniowe i choć nie ma na to niezbitych dowodów, lekarze często je zalecają. Z neurologicznego punktu widzenia jest to uzasadnione, ponieważ grupa tak zwanych inhibitorów pomaga w organicznych zaburzeniach tylko w okresie początkowym i nie hamuje postępu choroby zwyrodnieniowej. Późniejsze stosowanie tych leków mija się z celem, ponieważ przestają pomagać i nie są ani bezpieczne, ani tanie. W takich przypadkach oraz w czynnościowych zaburzeniach pamięci można stosować leki tańsze, nieobciążone większymi objawami niepożądanymi. Leki te

wymieniono w grupie C i D i omówiono nieco szerzej, ponieważ ich wartość nie jest dostatecznie poznana, a poglądy na mechanizmy działania oraz ich skuteczność są podważane.

Grupa A — inhibitory acetylocholinesterazy — donepezil, riwastygmina

Od czasu odkrycia neuroprzekazników wiadomo, że wszystkie impulsy w układzie nerwowym przekazywane są w neuronie potencjałem elektrycznym, zaś z neuronu na neuron — chemicznym, ponieważ oddzielone są od siebie przestrzenią międzysynaptyczną. Podstawowe znaczenie w transmisji impulsów w procesie tworzenia pamięci i jej organizacji odgrywa układ cholinergiczny. Największym magazynem acetylocholino jest jądro podstawne Meynerta. Wraz z postępowaniem procesu starzenia ubywa neuronów w tym jądrze i słabnie układ cholinergiczny. Proces ten znacznie przyspiesza w chorobie Alzheimera i Huntingtona oraz w innych chorobach zwyrodnieniowych OUN, powodując zaburzenia zapamiętywania i upośledzając pamięć krótkotrwałą [2]. W latach 70. autor niniejszej pracy [15] podjął próbę substytucyjnego leczenia mającego na celu wzmocnienie słabnącego układu cholinergicznego, jednakże dostępne wówczas preparaty farmakologiczne (Bimanol — prekursor acetylocholino + prostygminka hamująca cholinesterazę) tylko w znikomych ilościach przekraczały barierę krew-mózg. Kierunek leczenia był jednak dobry i został później rozwinięty przez wykorzystanie inhibitorów acetylocholinesterazy (donepezil, riwastygmina) stosowanych w celu poprawienia pamięci. Leki te jednak nie wpływają na przebieg choroby, są mało skuteczne, obciążone dużą liczbą objawów niepożądanych i dość drogie, dlatego często leczenie przerywa sam pacjent lub lekarz zniechęceni brakiem dodatnich wyników. Preparaty te zaleca się w pierwszym okresie choroby, zaś przerwanie ich stosowania może prowadzić do raptownego pogorszenia pamięci i nie pomaga wówczas wznowienie leczenia inhibitorami [2].

Grupa B — inhibitory kwasu N-metylo-D-asparaginowego

Preparaty z tej grupy mają inny mechanizm działania, gdyż są antagonistami najbardziej rozpowszechnionych w mózgu receptorów glutaminianowych kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA). Nadmiar glutaminianów powoduje działanie toksyczne, prowadzące do stresu oksydacyjnego, uwalniania wolnych rodników i śmierci komórki. W praktyce z tej grupy najczęściej używa się memantynę, która tylko częściowo blokuje nadmiernie aktywne receptory NMDA, dzięki czemu nie powoduje większych zaburzeń funkcji mózgowych i ma przez to działanie neuroprotektoryjne. Memantyna jest zalecana w późniejszym okresie postępującej choroby upośledzającej pamięć.

Zarówno inhibitory acetylocholinestery, jak i receptora NMDA są w Polsce zarejestrowane tylko do leczenia choroby Alzheimera, a najczęściej z zaburzeniami pamięci spotyka się neurolog w łagodnych zaburzeniach poznawczych, które mogą być pierwszym objawem choroby zwyrodnieniowej mózgu, ale częściej występują w innych chorobach zarówno organicznych, jak i czynnościowych.

Grupa C — leki uważane za stymulujące i neuroprotektoryjne

Ta grupa leków jest najczęściej stosowana na początku pojawienia się kłopotów z pamięcią, kiedy nie wiadomo jeszcze na pewno, z jakim procesem ma się do czynienia — organicznym czy czynnościowym. Zaleca się je również w łagodnych zaburzeniach poznawczych, a także w zespołach otępiennych w okresie późniejszym, gdy nie osiąga się żadnej poprawy przy leczeniu standardowym lub jeśli leczenie to odstawia się z powodu objawów niepożądanych. Leki te stosuje się wówczas głównie ze względów psychologicznych.

Preparaty miłorzębu (*Ginkgo Biloba*)

Najlepiej przebadanym i najszerzej stosowanym preparatem w leczeniu łagodnych zaburzeń poznawczych, dostępnym bez recepty, jest wyciąg z miłorzębu (*Ginkgo biloba*). Mi-

łorząd uważany jest za najstarsze i najbardziej odporne na wszelkie czynniki szkodliwe drzewo na świecie, niezmiennie od 150 milionów lat, przetrwało ono wybuch bomby atomowej w Hiroszynie, co zawdzięczać ma niezwykle mu składowi substancji chemicznych. Badacze wykryli w nim około 60 aktywnych substancji w 3 głównych grupach, jakimi są flawonoidy, glikozydy i terpenoidy. Wyciąg z miłorzębu wszedł do arsenału leków ziołowych i został przebadany w wielu ośrodkach naukowych na świecie. Stwierdzono, że wyciąg ma dość szerokie spektrum działania i chroni mitochondria neuronów oraz śródbłonek naczyń. Badacze kanadyjscy doświadczalnie udowodnili, że wyciąg z miłorzębu ma ochronne działanie na neurony przed toksycznym wpływem wolnych rodników i beta-amyloidu [16], co może być wykorzystywane w leczeniu choroby Alzheimera. Ukazało się na ten temat wiele doniesień w piśmiennictwie. W Chinach przeprowadzono metaanalizę 9 wieloośrodkowych badań z wysokim poziomem wiarygodności, kontrolowanych z placebo, obejmujących 2578 pacjentów poniżej 75. roku życia, leczonych wyciągiem *Ginkgo biloba* przez co najmniej 22 tygodnie [17]. W 6 badaniach (1917 osób badanych) wykazano znaczącą przewagę działania tego wyciągu nad placebo. Podobne wnioski z przeglądu wyników publikowanych później badań uzyskali autorzy niemieccy [18]. Istnieją także doniesienia bardziej sceptycznie oceniające skuteczność preparatu. Niezależnie od wyników badań preparat może być stosowany w okresie łagodnych zaburzeń poznawczych, gdy nie można jeszcze przepisywać inhibitorów cholinestery, a także w późniejszym stadium postępującego otępienia, kiedy to inhibitory są już mało skuteczne lub powodują dużą toksyczność. Należy tak postępować w myśl zasady Galena „*populus remedia cupit*” — lud żąda leków. Żąda tego chory zwracający się do lekarza o pomoc.

Piracetam

Piracetam jest pochodną kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) i zalicza się do grupy

leków neuroprotektynnych. Preparat ten jest znany medycynie od 30 lat i szeroko stosowany w leczeniu zaburzeń poznawczych po udarach mózgowych, w otępieniach i w leczeniu zawrotów (pominięte jest tu słowo „głowy”, ponieważ zawroty nie dotyczą innej części ciała i słowo to, jako „*vertigo*”, znane jest we wszystkich językach). Zasadniczy mechanizm neuroprotektynnego działania piracetamu polega na stabilizacji błon komórkowych. W leczeniu zaburzeń pamięci preparat ma podobną opinię jak inne leki z tej grupy i jest również szeroko stosowany [19]. Na rynku farmaceutycznym jest kilka preparatów firmowych piracetamu i nie są one refundowane. Podaje się duże dawki leku, które są łatwo wchłaniane z przewodu pokarmowego i dobrze tolerowane przez chorych. Piracetam stosowany jest także dożylnie w ciężkich stanach po uszkodzeniu mózgu.

Grupa D — hormony

Wiele hormonów ma korzystny wpływ na mechanizmy pamięci. Są to hormony przysadki, tarczycy i nadnerczy. Spośród nich wyróżnia się bardzo aktywnym wpływem na pamięć wazopresyna, która jest hormonem tylnego płata przysadki działającym na naczynia krwionośne. Od dawna znany jest fakt, że posiada ona zdolność przywracania pamięci krótkotrwałej i istnieje nawet zarejestrowany preparat rynkowy tego hormonu — dezglucynimid-lyzyno 8-wazopresyna. Ze względu na bardzo krótki okres trwania efektu preparat nie znalazł szerszego zastosowania w leczeniu. W zaburzeniach pamięci nie stosuje się także innych preparatów hormonalnych.

Grupa E — leki przeciwdepresyjne

Depresja jest jedną z częstszych chorób psychicznych, natomiast objawy depresyjne mogą towarzyszyć każdej chorobie organicznej układu nerwowego i powodować mniejsze lub większe zaburzenia poznawcze ze znacznym upośledzeniem pamięci. Upośledzenie pa-

mieci może być jednym z pierwszych objawów lub najbardziej eksponowaną skargą chorych z objawami depresyjnymi, które mogą maskować osiowe objawy tego cierpienia. W licznych publikacjach na ten temat podkreśla się, że leki przeciwdepresyjne nie tylko poprawiają nastrój, ale także wpływają korzystnie na pamięć, szczególnie u ludzi starszych [20].

Ćwiczenia pamięci

Ćwiczenia pamięci mają dziś podstawowe znaczenie w odbudowie pamięci. Znanym powszechnie faktem udowodnionym doświadczalnie i klinicznie jest to, że aktywność psychiczna utrzymuje, a nawet poprawia utraczoną pamięć, czego dowodem jest powstawanie nowych połączeń międzyneuronalnych oraz powstawanie nowych neuronów w hipokampie [6, 9]. Istnieje duże piśmiennictwo na ten temat i opracowano wiele różnych metod, które są publikowane i zalecane w podręcznikach psychologii. Pomoc w przypominaniu niektórych wydarzeń lub nazw mogą stanowić ćwiczenia mnemotechniczne polegające na powiązaniu tych wydarzeń z pewnymi przedmiotami, literami, nazwami, obrazami itp. Nazwa pochodzi od Mnemosyny — córka Uranosa i Gai, bogini pamięci i wspomnień, która spłodziła z Zeusem dziewięć muz opiekujących się sztukami pięknymi.

Protezy pamięci

Protezami pamięci umownie nazywa się wszelkie pomoce proceduralne, takie jak choćby kartka papieru ze spisem zadań do wykonania, kalendarz lub komputer [2].

Metody stymulacji

W bardziej drastycznych przypadkach utraty pamięci stosuje się metody stymulacji mózgu za pomocą fal magnetycznych lub wszczepionych do mózgu elektrod. Te metody leczenia, stosowane już w praktyce, zalecane są w szczególnych przypadkach utraty pamięci i wymagają oddzielnego omówienia.

PIŚMIENNICTWO

1. Ungar G. Pamięć. Warszawa 1980.
2. Vetulani J. Mózg: fascynacje, problemy, tajemnice. Kraków 2010: 183–229.
3. Baddeley A. Working memory. *Science* 1952; 255: 556–559.
4. Squire L.L. Memory and brain. Oxford 1987.
5. Penfield W. Mystery of the brain. Princeton University Press 1975.
6. Fields D.R. Komórkowe ścieżki pamięci. *Świat Nauki* 2005; 3: 67–73.
7. Goldman-Rakic P.S. Cellular basis of behavior of working memory. *Neuron* 1995; 14: 447–485.
8. Dale H. Pharmacology and nerve-endings. *Proc. R. Soc. Med. London* 1935.
9. Kandel E.R., Tauc L. Heterosynaptic facilitation in neurons of the abdominal ganglion *Aplysia depilans*. *J. Physiol.* 1965; 181: 1–27.
10. Konorski J. Integracyjna działalność mózgu. Warszawa 1969.
11. Kossut M. Uczenie się i pamięć — modyfikacja połączeń synaptycznych. Warszawa 1994.
12. Żernicki B. Pamięć. W: Mózg. red. Mossakowski M., Kowalczyk M. Warszawa 1997: 58–67.
13. Hebb D.O. The organization of behavior a neurophysiology theory. Wiley, New York 1949.
14. Bender M.B. Syndrome of isolated episode of confusion with amnesia. *J. Hillside Hosp.* 1956; 5: 212–215.
15. Domżał T.M. Próba nowego sposobu leczenia płąsawicy Huntingtona. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1976; 1: 45–48.
16. Bastianetto S., Ramassamy C., Dore S., Christen Y., Poirier J., Quirion R. The ginkgo biloba extract (EGb 761) protects hippocampal neurons against cell death induced by beta-amyloid. *Europ. J. Neurosc.* 2000; 12: 1882–1890.
17. Jiang L., Su L., Cui H., Ren J., Li C. Ginkgo biloba extract for dementia: a systematic review (meta-analysis). *Shanghai Arch. of Psychiatry* 2013; 1: 10–20.
18. Weinmann S.D., Schweitzenbach C.V., Wilich C.N. Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and metaanalysis. *BMC Geriatr.* 2010: 1471–2318.
19. Polikowska M., Łoza B., Patejuk-Mazurek I. Piracetam: nowe badania i metaanalizy. *Neuropsychiatria* 2010; 4: 147–151.
20. Kaplan H.I., Sadok B.J. Farmakoterapia w zaburzeniach psychicznych. Wydanie polskie red. Sidorowicz S. Wrocław 1998.