

# Poudarowe zaburzenia poznawcze

Grzegorz M. Opala, Stanisław Ochudło

Katedra i Klinika Neurologii Wieku Podeszłego Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

## STRESZCZENIE

Otępienie naczyniopochodne (VaD, *vascular dementia*) jest, obok choroby Alzheimera (AD, *Alzheimer's disease*) i otępienia z ciałami Lewy'ego (DLB, *dementia with Lewy bodies*), najczęściej występującą postacią otępienia. Naczyniopochodne zaburzenia poznawcze (VCI, *vascular cognitive impairment*) dotyczą wszystkich postaci zaburzeń poznawczych, od łagodnych do ciężkich, które towarzyszą lub przypuszczalnie są spowodowane naczyniowymi chorobami mózgu. Tak rozumiane VCI obejmują: otępienie naczyniopochodne, naczyniopochodne zaburzenia poznawcze bez otępienia (VCIND, *vascular cognitive impairment without dementia*) oraz naczyniopochodne łagodne zaburzenia poznawcze (VMCI, *vascular mild cognitive impairment*). Naczyniopochodne zaburzenia poznawcze są następstwem udaru mózgu, mnogich zawałów korowych i podkorowych mózgu, choroby małych naczyń krwionośnych mózgu przebiegającej z uszkodzeniem istoty białej, stanu zatokowego lub krwotoku mózgowego. Otępienie poudarowe zdarza się u 16–30% chorych w okresie do 3 miesięcy od wystąpienia udaru. U części chorych wczesne poudarowe zaburzenia poznawcze przybierają korzystny przebieg — stają się samoistnie całkowicie lub częściowo odwracalne. Udowodniono objawową skuteczność inhibitorów acetylocholinesterazy w VaD. Skuteczną metodą zapobiegania VaD jest prewencja pierwotna, polegająca na leczeniu lub unikaniu modyfikowalnych czynników ryzyka: nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, dyslipidemii, palenia tytoniu, braku aktywności fizycznej oraz niedoboru witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego. Należy jednak pamiętać, że prewencję VaD należy rozpocząć odpowiednio wcześnie.

**Słowa kluczowe:** otępienie naczyniopochodne, otępienie poudarowe, naczyniopochodne zaburzenia poznawcze

Pojęcie „naczyniopochodne zaburzenia poznawcze” (VCI, *vascular cognitive impairment*) obejmuje szeroką grupę zaburzeń funkcji poznawczych, których prawdopodobną cechą wspólną jest pierwotnie naczyniowa przyczyna [1]. Zaburzenia poznawcze związane z chorobami naczyniowymi mózgu wykraczają poza tradycyjne pojęcie „otępienia wielozawałowego” (MID, *multi infarct dementia*), ponieważ klinicznie istotne zaburzenia poznawcze często towarzyszące chorobom naczyniowym nie spełniają kryteriów otępienia, określonych na bazie choroby Alzheimera (AD, *Alzheimer's disease*), wśród których konieczna jest obecność głębokich zaburzeń pamięci, a te nie zawsze są pierwszym objawem otępienia naczyniopochodnego. Proponuje się więc, aby, unikając sztucznych rozróżnień między stopniem zaawansowania zaburzeń poznawczych, termin VCI stosować w odniesieniu do wszystkich postaci zaburzeń poznawczych — od łagodnych do ciężkich, które towarzyszą lub przypuszczalnie są spowodowane naczyniowymi chorobami mózgu. Tak rozumiane VCI obejmują: otępienie naczyniopochodne (VaD, *vascular dementia*), naczyniopochodne zaburzenia poznawcze bez otępienia (VCIND, *vascular cognitive impairment without dementia*) oraz naczyniopochodne łagodne zaburzenia poznawcze (VMCI) [2]. Naczyniopochodne zaburzenia poznawcze są następstwem udaru mózgu, mnogich zawałów

**Adres do korespondencji:** dr med. Stanisław Ochudło  
Katedra i Klinika Neurologii Wieku Podeszłego,  
SP Centralny Szpital Kliniczny Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach  
ul. Medyków 14, 40–752 Katowice  
tel.: (0 32) 789 46 01; faks: (0 32) 204 61 64  
e-mail: sochudlo@csk.katowice.pl  
Polski Przegląd Neurologiczny 2005, tom 1, 1, 35–43  
Wydawca: Wydawnictwo Via Medica

korowych i podkorowych mózgu, choroby małych naczyń krwionośnych mózgu przebiegającej z uszkodzeniem istoty białej, stanu zatokowego lub krwotoku mózgowego.

U osób w podeszłym wieku często współwystępują, oddziałujące na siebie, zmiany naczyniopochodne i zwyrodnieniowe ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Patologie naczyniowe OUN odgrywają ważną rolę w rozwoju zaburzeń poznawczych powstających na podłożu zmiany alzheimerskiej, niekorzystnie wpływając na przebieg procesu neurozwyrodnieniowego [3]. Przebyte incydenty naczyniowe przyspieszają wystąpienie otępienia w AD, a u osób z rozpoznaną AD nasilają dynamikę zespołu otępiennego, natomiast pojawiają się zaburzeń poznawczych w przebiegu poudarowym zwiększa ryzyko kolejnego udaru [4]. W badaniach *Framingham* i *Cardiovascular Health Study*, w czasie 10-letniej obserwacji, wykazano, że pojawienie się zaburzeń funkcji poznawczych u osób bez udaru mózgu i bez otępienia stanowi niezależny czynnik ryzyka udaru [5, 6]. Istnieją także dowody na występowanie wspólnych patomechanizmów prowadzących do niedokrwienia i procesu neurozwyrodnieniowego [3, 7, 8].

### Kryteria rozpoznania naczyniopochodnych zaburzeń poznawczych

Rozpoznanie VCI pozostaje trudnym zadaniem klinicznym. Składa się na to kilka elementów: wiek chorych i związane z tym częste współwystępowanie wielu schorzeń, stan ogólny pacjentów, częste ogniskowe objawy neurologiczne po przebytych naczyniowych incydentach mózgowych, brak jednoznacznie zdefiniowanego wzorca neuropsychologicznego i oficjalnie uznanych, dobrych narzędzi do oceny zaburzeń funkcji poznawczych tego otępienia [9].

Począwszy od lat 70. XX wieku, stosuje się różne kryteria diagnostyczne otępienia naczyniopochodnego. Obecnie najczęściej wykorzystywanymi kryteria klasyfikacji *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* (DSM-IV), *International Statistical Classification of Diseases and Health-Related Problems, 10th Revision* (ICD-10), Kryteria Kalifornijskiego Centrum Diagnostyki i Leczenia Choroby Alzheimera (ADDTC, *California's Alzheimer Disease Diagnostic and Treatment Centers*) oraz kryteria Narodowego Instytutu Chorób Neurologicznych i Udaru Mózgu (NINDS-AIREN, *National Institute of Neurological Disorders and Stroke — Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences*).

Wszystkie obecnie obowiązujące kryteria rozpoznania otępienia naczyniopochodnego to kryteria sformułowane na podstawie ustaleń grup ekspertów, bez przeprowadzenia prospektywnych obserwacji populacyjnych. Wynikają one z hipotezy o niedokrwiennym lub krwotocznym podłożu rozwoju zaburzeń poznawczych, charakteryzują się wysoką swoistością i niską czułością, co zweryfikowano w badaniach kliniczno-patologicznych [10–12]. Neuroobrazowe składowe tych kryteriów nie pozwalają na jednoznaczne rozróżnienie osób w wieku podeszłym z VaD od grupy bez VaD [13]. Najważniejszymi elementami składowymi powyższych kryteriów są spełnienie definicji otępienia oraz jego przyczynowe powiązanie z obiektywnie potwierdzonym, naczyniowym uszkodzeniem mózgu. W kryteriach NINDS-AIREN i ADDTC określono zespół objawowy dla prawdopodobnego i możliwego VaD i zawarto kryteria operacyjne służące ocenie badań neuroobrazowych oraz kategorię objawów negatywnych, pomocnych w diagnostyce różnicowej [13, 14].

Kryteria NINDS-AIREN rozpoznania otępienia naczyniopochodnego są następujące:

I. Aby rozpoznać prawdopodobne VaD, muszą być spełnione wszystkie wymienione poniżej kryteria:

1. Występowanie otępienia.
2. Naczyniowa choroba mózgu zdefiniowana jako obecność ogniskowych objawów w badaniu neurologicznym odpowiadających udarowi (z udarem w wywiadzie lub bez), obecność zmian naczyniopochodnych w neuroobrazowaniu [tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*) lub rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*): liczne ogniska udarowe dużych naczyń, pojedynczy udar w obszarze strategicznym (zakręt kątowy, wzgórze, podstawa przodogłowia, udar w zakresie unaczynienia przedniej lub tylnej tętnicy mózgu), zawały zatokowe jąder podstawy i istoty białej lub okołokomorowe uszkodzenia istoty białej albo kombinacje wyżej wymienionych stanów.
3. Stwierdzona zależność między otępieniem i naczyniowym schorzeniem mózgu, polegająca na co najmniej jednym z poniższych:
  - początek otępienia w ciągu 3 miesięcy od wystąpienia udaru;
  - nagłe pogorszenie funkcji poznawczych lub fluktuacje funkcji poznawczych, skokowa progresja deficytu poznawczego.

II. Objawy kliniczne wspierające rozpoznanie prawdopodobnego otępienia naczyniopochodnego:

1. Wczesna obecność zaburzeń chodu (chód małymi krokami, przesuwanie stóp po podłożu, chód ataktyczno-apraktyczny, chód parkinsonowski).
2. Zaburzenia postawy stojącej, częste nieprawidłowe upadki.
3. Różne zaburzenia dysuryczne z wykluczeniem tła urologicznego.
4. Zmiany osobowości i nastroju, abulia, depresja, nietrzymanie emocji, zaburzenia funkcji wykonawczych.

III. Objawy wspierające wykluczenie otępienia naczyniopochodnego:

1. Wczesny początek zaburzeń pamięci i postępujące pogorszenie pamięci i innych funkcji poznawczych, takich jak mowa (transkortykalna afazja czuciowa), funkcje wykonawcze (apraksja), agnozja przy równoczesnym braku ognisk w badaniach neuroobrazowych.
2. Nieobecność ogniskowych objawów neurologicznych poza zaburzeniami funkcji poznawczych.
3. Nieobecność naczyniopochodnych zmian w badaniach neuroobrazowych (w CT lub MRI).

Najważniejsze składowe najczęściej stosowanych klinicznych kryteriów VaD przedstawiono w tabeli 1.

### Klasyfikacja sporadycznych postaci naczyniopochodnych zaburzeń poznawczych

Sporadyczne postaci VCI stanowią szeroką grupę kliniczno-patologiczną schorzeń, do których zalicza się różne, często bardzo odmienne stany chorobowe. Naczyniopochodne zaburzenia poznawcze dzielą się na kilka podtypów, które wyróżniono na podstawie wciąż mało sprecyzowanych danych klinicznych, a ich cechą wspólną jest obecność patologii naczyniowej jako jedynej przyczyny lub nasilenia zaburzeń poznawczych. W żadnych z kryteriów diagnostycznych VaD nie uwzględniono klasyfikacji VCI, jedynie w ICD-10 ujęto powierzchowny podział otępienia naczyniowego (F01), wymieniając: otępienie naczyniowe z ostrym początkiem (F01,0), otępienie wielozawałowe (F01,1), otępienie naczyniowe podkorowe (F01,2), otępienie naczyniowe mieszane korowe i podkorowe (F01,3), inne rodzaje otępienia naczyniowego (F01,8) i otępienie naczyniowe nieokreślone (F01,9). W kryteriach NINDS-AIREN wyróżniono: korowe otępienie naczyniowe, podkorowe otępienie naczyniowe, chorobę Binswagera i otępienie wzgórzowe. Obecnie przyjmuje się podział VCI przedstawiony w tabeli 2 [2].

Tabela 1. Porównanie najważniejszych cech klinicznych kryteriów otępienia naczyniopochodnego

Dowód kliniczny	DSM-IV	ICD-10	ADDTC	NINDS-AIREN
Udar niedokrwienny	+	+	+	+
Krwotok	+	+	-	+
Skokowy postęp	-	-	-	+
Izolowane składowe zaburzeń poznawczych	-	+	-	-
Ogniskowe objawy neurologiczne	+	+	-	+
Ogniskowe zespoły neurologiczne	+	-	-	-
Incydenty sercowo-naczyniowe	+	+	+	+
Związek etiologiczny	+	+	-	+
Związek czasowy udaru i otępienia	-	-	+	+
Neuroobrazowanie	-	-	Jedno ognisko udarowe poza mózdzkiem	Liczne ogniska udarowe lub udary zatokowe, <i>leukoaraiosis</i> lub udar strategiczny
Dodatkowe dane wzmacniające lub wykluczające	-	-	+	+
Różne poziomy pewności rozpoznania	-	-	+	+

NINDS-AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke — Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) — Narodowy Instytut Chorób Neurologicznych i Udaru Mózgu; DSM-IV — Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition; ICD-10 — International Statistical Classification of Diseases and Health-Related Problems, 10th Revision; ADDTC (California's Alzheimer Disease Diagnostic and Treatment Centers) — Kalifornijskie Centrum Diagnostyki i Leczenia Choroby Alzheimer'a

**Tabela 2. Klasyfikacja naczyniopochodnych zaburzeń poznawczych**

- |   |
|---|
| <p>I. Sporadyczne naczyniopochodne zaburzenia poznawcze</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Łagodne naczyniopochodne zaburzenia poznawcze</li> <li>• Otępienie poudarowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>— korowe otępienie naczyniopochodne (otępienie wielozawałowe)</li> <li>— otępienie z udarami miejsc strategicznych</li> <li>— otępienie z hipoperfuzji</li> <li>— otępienie pokrwotoczne</li> </ul> </li> <li>• Podkorowe otępienie naczyniopochodne</li> <li>• Otępienie spowodowane specyficznymi arteriopatiami</li> <li>• Otępienie mieszane</li> </ul> <p>II. Genetycznie uwarunkowane naczyniopochodne zaburzenia poznawcze</p> |
|---|

### Łagodne naczyniopochodne zaburzenia poznawcze

Pojęcie „łagodne naczyniopochodne zaburzenia poznawcze” (VMCI, *vascular mild cognitive impairment*) nie jest jednoznacznie zdefiniowane. Podobnie, jak w przypadku łagodnych zaburzeń poznawczych, będących stanem przejściowym w AD, termin VMCI określa niewielki deficyt funkcji poznawczych, związany z naczyniową chorobą mózgu i niekiedy — stan początkowy przed ujawnieniem się VaD. Pojęcie to obejmuje zaburzenia poznawcze w zakresie różnych sfer, nie tylko pamięci, o różnym stopniu zaawansowania (od najłagodniejszych), w stopniu niespełniającym kryteriów otępienia. Według niektórych badaczy VMCI ocenia się jako bardzo częste zjawisko poudarowe — występują u 51,5–71,1% chorych [15]. Charakteryzują się zróżnicowanym przebiegiem klinicznym. W jednym z prospektywnych badań po upływie roku od udaru w 26% przypadków obserwowano deteriorację, poprawa wystąpiła u 18% pacjentów, a stabilny przebieg odnotowano u 56% [15]. Nie ustalono, jaki czas upływa od pojawienia się pierwszych klinicznie wykrywalnych zaburzeń poznawczych do konwersji w VaD. W jednym z badań w grupie osób w wieku powyżej 75 lat, 6 lat przed rozwojem VaD nie stwierdzano zaburzeń poznawczych, a pierwsze symptomy, określane za pomocą *Mini Mental State Examination* (MMSE), pojawiały się 3 lata przed rozwojem VaD [16]. Badania neuroobrazowe wskazują, że podłożem VMCI mogą być zaburzenia funkcji neuronalnych kręgów czołowo-prążkowiowo-wzgórzowo-korowych, co jest widoczne w postaci zmian w istocie białej (WML, *White matter lesions*) oraz zaniku korowe-

go w płatach czołowych [17]. Najczęściej stwierdzane zaburzenia funkcji poznawczych w VMCI dotyczą: szybkości procesów myślowych, liczenia, funkcji wykonawczych i uwagi. Najbardziej upośledzone są orientacja i pamięć [17, 18]. Wciąż poszukuje się wskaźników, przede wszystkim neuropsychologicznych i neuroobrazowych, konwersji MCI w otępienie. Stwierdzono, że wśród osób z różnymi klinicznymi postaciami MCI i równocześnie z obecnymi czynnikami ryzyka naczyniowego, zaburzenia funkcji wykonawczych i pamięci najbardziej korelują z ryzykiem rozwoju otępienia. Spośród parametrów neuroobrazowej oceny mózgowia, z rozwojem otępienia w przypadkach z VCI najsilniej jest związana zmniejszona objętość hipokampa, której obecność 4-krotnie zwiększa ryzyko konwersji MCI w otępienie [19, 20].

### Otępienie poudarowe (PSD, *post-stroke dementia*)

Otępienie poudarowe obejmuje: korowe otępienie naczyniopochodne, otępienie z udarami miejsc strategicznych, otępienie z hipoperfuzji i otępienie pokrwotoczne.

Korowe otępienie naczyniopochodne, dawniej określane jako „otępienie wielozawałowe”, to otępienie wynikające z obecności licznych zlokalizowanych korowo ognisk niedokrwienych. Jednak ten rodzaj otępienia naczyniowego jest jednym z wielu, wcale nie najczęściej spotykanych u osób starszych. Otępienie z udarami miejsc strategicznych dotyczy głównie udarów zlokalizowanych w obrębie: wzgórza, zakrętu obręczy, zakrętu kątego, podstawy płatów czołowych. Otępienie z hipoperfuzji jest następstwem uszkodzenia OUN wywołanego globalnymi zaburzeniami krążenia mózgowego, często w wyniku niewydolności krążenia ogólnoustrojowego. Otępienie pokrwotoczne obejmuje stany po krwotoku mózgowym i podpajęczynówkowym. Najczęstsza postać VaD to podkorowe otępienie naczyniopochodne, którego główną przyczyną jest choroba małych naczyń prowadząca do klinicznie rozpoznawanego stanu zatokowego i choroby Binswagera. Neuropatologicznym odpowiednikiem tego typu VaD są, często współwystępujące, zawały zatokowe i zmiany w istocie białej, widoczne w badaniach neuroobrazowych i określane jako „leukoarajoza”. Jednak, co należy podkreślić, leukoarajoza nie zawsze wiąże się z otępieniem. Najczęstszymi objawami kojarzonymi z tym stanem są zaburzenia chodu, równowagi, dysuryczne i jeśli występują bez otępienia, to określa się je mianem „podkorowej niedokrwien-

nej choroby naczyniowej bez otępienia”. Jednak w takich przypadkach, mimo że nie jest stwierdzane otępienie, często obserwuje się różne zaburzenia funkcji poznawczych.

Powszechną, zwłaszcza u osób starszych, jednak rzadko rozpoznawaną postacią otępienia jest otępienie mieszane. Obejmuje ono współwystępowanie patologii alzheimerowskiej i naczyniowej, co częściowo wynika ze wspólnych patomechanizmów. Wiele dowodów potwierdza znaczący udział patologii naczyniowej w AD, w tym głównie choroby małych naczyń i mikrozawałów oraz wskazuje na fakt wzajemnego nakładania się AD i VaD [21]. Angiopatię amyloidową opisuje się jako przyczynę uszkodzenia naczyń w większości przypadków choroby Alzheimera i może być niezależną od obecności blaszek starczych i zmian neurofibrilarnych przyczyną otępienia. Naczyniowe czynniki ryzyka — nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, miażdżyca, choroba niedokrwienna serca, palenie tytoniu — są również związane z częstszym występowaniem choroby Alzheimera [6, 8, 22–25]. Zaburzenia naczyniowe, poprzez ogniskową lub uogólnioną hipoperfuzję tkanki mózgowej, mogą prowadzić do uszkodzenia istoty białej, powstania charakterystycznych zmian alzheimerowskich lub równocześnie do obu tych patologii. Dodatkowe występowanie genetycznych czynników ryzyka AD, takich jak układ par alleli apolipoproteiny E, może modyfikować postęp AD, a jeśli są obecne zmiany naczyniowe, wiąże się także z większym ryzykiem wystąpienia VaD [26]. Zatem wydaje się bardzo prawdopodobnym,

że ryzyko AD, VaD i otępienia mieszanego można redukować przez zapobieganie i leczenie choroby naczyń [5, 25, 27–30].

### Epidemiologia naczyniopochodnych zaburzeń poznawczych

Jedną z najlepiej poznanych pod względem epidemiologicznym postaci otępienia naczyniopochodnego jest otępienie poudarowe, które zdarza się u 16–30% chorych w okresie do 3 miesięcy od wystąpienia udaru [30, 31]. Względne ryzyko rozwoju VaD u osób, które przeżyły udar mózgu, wzrasta 2–10-krotnie w stosunku do osób nieobciążonych naczyniowymi chorobami układu nerwowego [32]. Wśród tych chorych o 1,6 razy wzrasta ryzyko rozwoju patologii alzheimerowskiej w związku z czym osoby te są bardziej narażone na rozwój AD niż osoby, u których udar nie wystąpił [4]. Dodatkowo ryzyko AD i udaru mózgu w tej grupie chorych wzrasta wraz z wiekiem, co powoduje, że łącznie przypadki VCI, VaD i AD obejmują 60–80% najstarszej populacji [4]. Wskaźnik rozpowszechnienia VaD wynosi 1–2,4% populacji powyżej 65. roku życia, przy zapadalności 1,5–39 przypadków na 1000 osób w ciągu roku i wzrasta w starszych grupach wiekowych (tab. 3) [22, 24, 33, 34].

Zarówno zapadalność, jak i chorobowość wykazują charakterystyczne różnice w odniesieniu do płci. W młodszych grupach wiekowych, między 65. a 85. rokiem życia, oba parametry są wyższe w przypadku mężczyzn, około 85. roku życia proporcje te wyrównują się, a w najstarszej grupie, powyżej 90. roku życia, dalej utrzymuje się wysoki wskaźnik

Tabela 3. Częstość otępienia poudarowego w badaniach wykonanych w latach 1990–2000 [58]

Autor	Rok	Liczebność grupy	Wiek	Kryteria	Czas od udaru	Częstość (%)
Tatemichi	1990	726	≥ 60	Ocena kliniczna	1 rok	16
Loeb	1992	108	≥ 65	DSM-III-R	4 lata	23,1
Tatemichi	1992	251	≥ 60	DSM-III-R	3 mies.	26,3
Inzitari	1998	339	71	ICD-10	1 rok	16,8
Pohjasvaara	1998	337	55–85	DSM-III	3 mies.	31,8
Van Kooten	1998	300	≥ 55	DSM-III-R	3–9 mies.	23,7
Desmond	1998	251	≥ 60	DSM-III-R	3 mies.	26,3
Desmond	2000	453	≥ 60	DSM-III-R	3 mies.	26,3
Barba	2000	251	20–96	DSM-III-R DSM-IV NINDS-AIREN	3 mies.	30,0

DSM-III-R — *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, Revised*; DSM-IV — *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*; ICD-10 — *International Statistical Classification of Diseases and Health-Related Problems, 10th Revision*; ADDTC (California's Alzheimer Disease Diagnostic and Treatment Centers) — Kalifornijskie Centrum Diagnostyki i Leczenia Choroby Alzheimera

zapadalności wśród mężczyzn, jednak chorobowość jest wyższa wśród kobiet [22, 33]. Odzwierciedla to demograficzną sytuację najstarszej populacji, w której liczebnie przeważają kobiety. W przeprowadzonych w Gothenburgu w Szwecji populacyjnych badaniach osób w wieku powyżej 85. roku życia, które objęły 494 osób, wykazano, że udar mózgu dotyczy 20% badanych, a otępienie — 57% chorych z przebyłym udarem [35]. Najsilniejszym czynnikiem ryzyka udaru i otępienia w tej grupie pacjentów było nadciśnienie tętnicze [35]. Duże rozbieżności danych uzyskiwanych w badaniach epidemiologicznych oceniających stopień rozpowszechnienia i zachorowalności z powodu VaD wynikają z heterogenności schorzenia, braku precyzyjnych kryteriów diagnostycznych i odmiennej metodologii badań prowadzonych w różnych grupach wiekowych [30]. Otępienie naczyniopochodne, a szczególnie PSD związane z klinicznie stwierdzonym udarem mózgu, charakteryzuje się większą śmiertelnością w porównaniu z PSD bez klinicznego udaru i AD [36].

### Zaburzenia funkcji poznawczych i obraz kliniczny w otępieniu poudarowym

Pojęcie „otępienia” obejmuje upośledzenie różnych funkcji poznawczych w stopniu uniemożliwiającym samodzielne funkcjonowanie. We wczesnym okresie rozwoju VCI, szczególnie w naczyniowym uszkodzeniu podkorowym, możliwe jest określenie specyficznego obrazu zaburzeń, ważnego dla różnicowania z otępieniem alzheimerowskim. Dominują zaburzenia: myślenia abstrakcyjnego, łatwości szybkiej zmiany tematów myślowych, szybkości opracowywania zadań i pamięci operacyjnej [37]. Wciąż jednak brakuje dobrych kryteriów VCI o zadawalającej sile predykcyjnej oceny progresji zespołu zaburzeń poznawczych [38]. W przypadkach chorych z udarem bez otępienia, częściej niż w grupie osób bez udaru w wywiadzie, występują zaburzenia funkcji wykonawczych, zaburzenia uwagi i opracowywania zapamiętanego materiału, jednak wśród chorych z poudarowymi zaburzeniami funkcji poznawczych bez otępienia i z otępieniem funkcje wykonawcze zazwyczaj są upośledzone znacznie głębiej [37, 39]. W praktyce niejednokrotnie stwierdza się bardzo zróżnicowany przebieg i obraz VaD, wynikający z różnej lokalizacji, wielkości i czasu powstania ognisk uszkodzenia, których stopień rozległości rzutuje na gorsze rokowanie [40]. W obserwacyjnym badaniu *North East Melbourne Stroke Study* (NEMESIS) wykazano, że w ciągu roku

od wystąpienia pierwszego udaru nie rozwija się VaD, jednak istotnie częściej pojawiają się zaburzenia poznawcze oraz zaburzenia nastroju, które zwiększają ryzyko wystąpienia MCI [41].

Współwystępujący lub poprzedzający udar, zespół depresyjny, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i choroby serca są czynnikami niekorzystnie wpływającymi na nasilenie VaD [28, 42, 43]. Niekiedy obserwuje się — charakterystyczny dla korowego otępienia poudarowego — skokowy przebieg deficytu poznawczego z kolejno pojawiającymi się, wyraźnymi, nowymi zaburzeniami i ogniskowymi objawami neurologicznymi, oddzielnymi okresami stabilizacji. Jednak częściej spotykanym klinicznym obrazem VCI jest powoli postępujące narastanie zaburzeń funkcji poznawczych, z podstępnym początkiem. Podłożem neuropatologicznym takiego obrazu klinicznego jest podkorowa lokalizacja ognisk zatokowych udarów sąsiadujących ze wzgórzem, gałką bladą oraz jądrem ogoniastym. W ten sposób zostaje zaburzone prawidłowe funkcjonowanie połączeń czołowo-podkorowych, leżące u podłoża funkcji wykonawczych. Podobne znaczenie dla dynamiki rozwoju zaburzeń funkcji poznawczych mają naczyniowe zmiany demielinizacyjne istoty białej, spowodowane chorobą małych naczyń. U połowy chorych z tą patologią, w okresie do 3 miesięcy od początku udaru, stwierdza się upośledzenie różnych funkcji poznawczych, których stopień nasilenia jest uwarunkowany przedudarowym uszkodzeniem poznawczym oraz wcześniejszymi udarami [18, 40]. Wykazano także większą zależność progresji PSD od wyjściowej, przedudarowej morfologii mózgowia niż od samej obecności ognisk udarowych — w przypadkach zmniejszonej globalnej objętości tkanki mózgu i niskiej punktacji w skali Hachinskiego u osób z korową postacią otępienia udarowego stwierdzono częstsze zaburzenia fluencji słownej i nauczania wzrokowego [44]. Otępienie poudarowe częściej występuje u chorych ze stwierdzonym zanikiem przyśrodkowej części płata skroniowego (MTLA, *medial temporal lobe atrophy*) niż w grupie bez zmian atroficznych tego obszaru, jednak izolowany MTLA nie zwiększa ryzyka rozwoju VaD [45]. Według innych autorów na rozwój VaD niezależnie wpływają: obecność licznych obszarów uszkodzenia naczyniowego, korowy i podkorowy zanik mózgu i leukoarajoza [18, 46]. Predyktorami PSD są także: podeszły wiek, rozległy udar, niski stopień edukacji, naczyniowe uszkodzenie mózgu poprzedzające udar, migotanie przedsionków i nadciśnienie tętnicze [18, 22, 47, 48]. Jednak wpływ

czynników ryzyka naczyniowego na rozwój VaD może być inny w najstarszej grupie wiekowej. W badaniu *Sydney Older Persons Study* obejmującym 6-letni okres obserwacyjny osób powyżej 75. roku życia, wykazano protekcyjny wpływ hipercholesterolemii na rozwój otępienia, nasilenia zaburzeń poznawczych oraz śmiertelności w ocenianej grupie wiekowej [22].

Opisano różny przebieg kliniczny PSD. Ciekawe wyniki odnotowano w 4-letniej obserwacji osób po przebytych udarach mózgowym; stwierdzono, że w początkowym etapie rozwoju otępienia poudarowego, określanego jako wczesne PSD, obserwowany obraz kliniczny otępienia spełniał kryteria choroby Alzheimera, w odróżnieniu od tak zwanego późnego PSD rozwijającego się 4 lata po udarze, kiedy dominowały cechy charakterystyczne dla otępienia naczyni pochodnego [18].

### Otępienie podkorowe

Wśród czynników ryzyka otępienia podkorowego dominują: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroba niedokrwienna serca, incydenty sercowo-naczyniowe, nieme klinicznie udary mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (TIA, *transient ischaemic attack*). Dodatkowo podkreśla się, że występowanie każdego z wymienionych czynników ryzyka naczyniowego łącznie z udarem mózgu znacznie zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju choroby Alzheimera [4]. W przebiegu otępienia podkorowego, poza zaburzeniami funkcji poznawczych, występują objawy pozapiramidowe, takie jak: spowolnienie ruchowe, wzrost napięcia mięśniowego, zaburzenia chodu i postawy oraz obustronne objawy piramidowe, zaburzenia dysrytmiczne, upadki, dysfagia, dyzartria, czasami zaburzenia zachowania, osobowości i nastroju, labilność emocjonalna i zespoły psychopatologiczne [49]. Taki obraz objawowy określa się niekiedy jako „zespół podkorowy” lub „czołowo-podkorowy”. Spowolnienie przetwarzania informacji, osłabienie pamięci, trudności formułowania celów, planowania, realizacji i zapoczątkowania zadań oraz myślenia abstrakcyjnego składają się na kliniczny opis zespołu zaburzeń funkcji wykonawczych, który odnosi się do czołowo-podkorowych kręgów neuronalnych [49]. Zaburzenia pamięci w tym przypadku są zazwyczaj umiarkowane i nie wysuwają się na pierwszy plan obrazu klinicznego. Badania neuroobrazowe, CT i MRI najczęściej ukazują zmiany w istocie białej, dobrze widoczne w sekwencji T2 oraz w dyfuzyjnej opcji rezonansu magnetycznego (DWI MRI, *diffusion weighted magnetic reso-*

*nance imaging*) i dobrze korelują z zaburzeniami funkcji wykonawczych, a także stanowią czynnik ryzyka nawrotu udaru [50, 51, 52]. Stwierdzono także dodatnią korelację cięższego przebiegu otępienia w grupie chorych ze zmianami naczyni pochodnymi w istocie białej [37], chociaż nie wszyscy badacze zgadzają się z tą tezą [46]. Tomografia komputerowa głowy wykonywana u osób powyżej 85. roku życia w ponad połowie przypadków uwiadacza obecność niemych klinicznie udarowych ognisk w mózgu, których obecność koreluje z 3-krotnym zwiększeniem ryzyka rozwoju otępienia i śmiertelności w tej grupie wiekowej [53]. W badaniu *Rotherdam Study* potwierdzono powyższe obserwacje także w odniesieniu do innych grup wiekowych oraz wykazano, że nieme klinicznie liczne niewielkie udary mózgu są związane z większym ryzykiem otępienia niż obecność pojedynczego obszaru udarowego i to bez względu na jego lokalizację [54]. Dowiedziano także częstszego występowania otępienia u osób, u których w czasie prowadzonej prospektywnej obserwacji pojawiały się nowe udary [54].

### Otępienie poudarowe w przebiegu udaru strategicznego

Otępienie poudarowe w przebiegu tak zwanego udaru strategicznego może mieć gwałtowny przebieg z nagłym początkiem zaburzeń pamięci i zaburzeniami świadomości. Zespół ten opisano na podstawie obserwacji chorych z niewielkim zawałem lakunarnym, obejmującym dolną część kolanek torebki wewnętrznej. Paradoksalnie, pojedynczy rozległy obszar udaru niedokrwiennego może być klinicznie mniej obciążający niż następstwa małego, strategicznie zlokalizowanego ogniska, niszczącego szerokie projekcje neuronalne [37]. Dlatego też nie wszyscy chorzy z licznymi, widocznymi w badaniach neuroobrazowych zmianami zatokowymi spełniają kryteria otępienia, a zaburzenia funkcji wykonawczych u pacjentów z otępieniem wielozawałowym nie zawsze są wiodącym objawem neuropsychologicznym. W zależności od lokalizacji ogniska uszkodzenia obserwuje się różny obraz zaburzeń neuropsychologicznych: w przypadkach niedostateczności przedniej części krążenia mózgowego dominują zaburzenia funkcji wykonawczych, jeśli niedokrwienie dotyczy tylnej części krążenia, głównie lewej półkuli i płata skroniowego, przeważają zaburzenia pamięci. Lokalizacja niemych klinicznie udarów w obrębie wzgórza wiąże się z zaburzeniami pamięci, natomiast szybkość wykonywania procesów myślowych

częściej jest osłabiona w przypadkach pozawzgorzowej lokalizacji klinicznie niemych udarów [54]. Zaburzenia funkcji poznawczych, rozwijające się w następstwie globalnej hipoperfuzji mózgowej, mogą klinicznie przypominać AD, z powoli postępującą progresją objawów. Rzadkością są odwracalne postaci VaD, związane na przykład z poprawą krążenia mózgowego po chirurgicznym udrożnieniu tętnicy szyjnej.

Otępienie poudarowe rzadziej wiąże się z krwotokiem śródmózgowym lub podpajęczynówkowym. Obraz kliniczny jest wtedy podobny do występującego w naczyniowym otępieniu korowym, jednak w przypadkach, gdy krwawienie występuje w przebiegu angiopatii amyloidowej, obrazy kliniczne nakładają się i stanowią klasyczny przykład otępienia mieszanego.

### Leczenie otępienia naczyniopochodnego

Brak skutecznego leku w VaD stawia klinicystę przed koniecznością podjęcia leczenia objawowego lub, w przypadkach kiedy to możliwe, prewencyjnego.

Udowodniono objawową skuteczność inhibitorów acetylocholinesterazy. Donepezyl jest bezpiecznym, dobrze tolerowanym i skutecznym lekiem w VaD rozwijającym się na podłożu choroby drobnych naczyń. Podawany zarówno w dawce 5 mg, jak i 10 mg raz na dobę istotnie poprawia stan funkcji poznawczych odpowiednio o 1,65–1,79 — 1,9 i 2,09–2,28 — 2,33 punkty w skali *Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale* (ADAS-cog) [55–57]. Podobne wyniki uzyskano dla riwastygminy i galantaminy [58]. Jednak obecnie większe efekty terapeutyczne w wymiarze populacyjnym można osiągnąć, stosując prawidłowe postępowanie prewencyjne, zarówno w prewencji pierwotnej VaD, jaki i wtórnej udaru mózgu. Należy zaznaczyć, że w części przypadków wczesnych poudarowych zaburzeń poznawczych przebieg kliniczny jest korzystny i stają się one samoistnie całkowicie lub częściowo odwracalnymi [38]. Prewencja pierwotna VCI polega na leczeniu lub unikaniu modyfikowalnych czynników ryzyka, którymi w przypadku VaD są: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dyslipidemia, palenie tytoniu, brak aktywności fizycznej oraz niedobór witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego [8, 23]. Należy jednak pamiętać, że jeśli prewencja VaD ma być skuteczna, należy ją rozpocząć odpowiednio wcześnie (środkowe dekady życia) [23]. Regularne stosowanie kwasu acetylosalicylowego przedłuża okres przeżycia osób z VaD [27]. Zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego

o 10 mm Hg zmniejsza ryzyko wystąpienia udaru i tym samym VaD [29]. W badaniu *Perindopril [Aceon®] protection against recurrent stroke study* (PROGRESS), w 4-letniej obserwacji, wykazano że redukcja ciśnienia skurczowego średnio o 9 mm Hg i rozkurczowego o 4 mm Hg wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zaburzeń poznawczych o 19%, ryzyka wystąpienia zaburzeń poznawczych w wyniku kolejnego udaru — o 45% oraz o 34% zmniejsza ryzyko wystąpienia VaD jako następstwa kolejnego udaru [25]. Podobnie stosowanie statyn, szczególnie u osób z chorobą wieńcową lub przebytymi incydentami sercowo-naczyniowymi w okresie poprzedzających 10 lat, zmniejsza względne ryzyko udaru o 25–32% [29].

### PIŚMIENNICTWO

1. Bowler J.V., Hachinski V. The concept of vascular cognitive impairment. W: Erkinjuntti T., Gauthier S. (red.). *Vascular cognitive impairment*. Martin Dunitz, London 2002.
2. O'Brien J.T., Erkinjuntti T., Reisberg B. i wsp. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol.* 2003; 2: 89–98.
3. Snowden D.A., Greiner L.H., Mortimer J.A. i wsp. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA* 1997; 277: 813–817.
4. Homig L.S., Tang M.-X., Albert S. i wsp. Stroke and risk of Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2003; 60: 1707–1712.
5. Elias M.F., Sullivan L.M., D'Agostino R.B. i wsp. Framingham Stroke Risk Profile and lowered cognitive performance. *Stroke* 2004; 35: 404–409.
6. Elkins J.S., O'Meara E.S., Longstreth W.T. i wsp. Stroke risk factors and loss of high cognitive function. *Neurology* 2004; 63: 793–799.
7. de la Torre J.C. Alzheimer disease as a vascular disorder: nosological evidence. *Stroke* 2002; 33: 1152–1162.
8. Van Exel E., De Craen A.J.M., Gussekloo J. i wsp. Association between high-density lipoprotein and cognitive impairment in oldest old. *Ann. Neurol.* 2002; 51: 716–721.
9. Riepe M.W., Riß S., Bittner D., Huber R. Screening for cognitive impairment in patients with acute stroke. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2004; 17: 49–53.
10. Rockwood K., Davis H., MacKnight C. i wsp. The Consortium to Investigate Vascular Impairment of Cognition: methods and first findings. *Can. J. Neurol. Sci.* 2003; 30: 237–243.
11. Gold G., Bouras C., Canuto A. i wsp. Clinicopathological validation study of four sets of clinical criteria for vascular dementia. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159: 82–87.
12. Knopman D.S., Parisi J.E., Boeve B.F. i wsp. Vascular dementia in population-based autopsy study. *Arch. Neurol.* 2003; 60: 569–575.
13. Ballard C.G., Burton E.J., Barber R. i wsp. NINDS AIREN neuroimaging criteria do not distinguish stroke patients with and without dementia. *Neurology* 2004; 63: 983–988.
14. van Straaten E.C.W., Scheltens P., Knol D.L. i wsp. Operational definitions for the NINDS-AIREN criteria for vascular dementia. An interobserver study. *Stroke* 2003; 34: 1907–1912.
15. Rasquin S.M.C., Lodder J., Ponds R.W.H.M. i wsp. Cognitive functioning after stroke: an one-year follow-up study. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2004; 18: 138–144.
16. Laukka E.J., Jones S., Fratiglioni L., Backman L. Cognitive functioning in pre-clinical vascular dementia. A 6-year follow-up. *Stroke* 2004; 35: 1805–1809.
17. Burton E., Ballard C., Stephens S. i wsp. Hyperintensities and fronto-subcortical atrophy on MRI are substrates of mild cognitive deficits after stroke. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2003; 16: 113–118.
18. Altieri M., Di Piero V., Pasquini M. i wsp. Delayed poststroke dementia. A 4-year follow-up study. *Neurology* 2004; 62: 2193–2197.
19. DeCarli C., Mungasa D., Harvey D. i wsp. Memory impairment, but not cerebrovascular disease, predicts progression of MCI to dementia. *Neurology* 2004; 63: 220–227.
20. Jack C.R. Jr, Petersen R.C., Xu Y.C. i wsp. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999; 52: 1397–1403.



21. Desmond D.W. Cognition and white matter lesions. *Cerebrovasc. Dis.* 2002; 13: 53–57.
22. Piguet O., Grayson D.A., Creasey H. i wsp. Vascular risk factors, cognition and dementia incidence over 6 years in the Sydney Old Person Study. *Neuroepidemiology* 2003; 22: 165–171.
23. Roman G.C. Stroke, cognitive decline and vascular dementia: the silent epidemic of the 21<sup>st</sup> century. *Neuroepidemiology* 2003; 22: 161–164.
24. Desmond D.W., Moroney J.T., Sano M., Stern Y. Incidence of dementia after ischaemic stroke: results of longitudinal study. *Stroke* 2002; 33: 2254–2260.
25. The PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 1069–1075.
26. Slioter A.J.C., Cruts M., Hofman A. i wsp. The impact of APOE on myocardial infarction, stroke, and dementia. The Rotterdam Study. *Neurology* 2004; 62: 1196–1198.
27. Devine M.E., Rands G. Does aspirin affect outcome in vascular dementia? A retrospective case-notes analysis. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2003; 18: 425–431.
28. Posner H.B., Tang M.-X., Luchsinger J. i wsp. The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. *Neurology* 2002; 58: 1175–1181.
29. Williams B. Protection against stroke and dementia: an update on the latest clinical trial evidence. *Current Hypertension Reports* 2004; 6: 307–313.
30. Fitzpatrick A.L., Kuller L.H., Ives D.G. i wsp. Incidence and prevalence of dementia in the Cardiovascular Health Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2004; 52: 195–204.
31. Linden T., Skoog I., Fagerberg B. i wsp. Cognitive impairment and dementia 20 months after stroke. *Neuroepidemiology* 2004; 23: 45–52.
32. Kokmen E., Whisnant J.P., O'Fallon i wsp. Dementia after stroke: a population based study in Rochester, Minnesota. *Neurology* 1996; 46: 154–159.
33. Di Carlo A., Baldereschi M., Amaducci L. i wsp. Incidence of dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia in Italy. The ILSA Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2002; 50: 41–48.
34. Barba R., Martinez-Espinosa S., Rodriguez-Garcia E. i wsp. Post-stroke dementia: clinical features and risk factors. *Stroke* 2003; 31: 1494–1501.
35. Liebetrau M., Stehen B., Skoog I. Stroke in 85-year-olds. *Stroke* 2003; 34: 2617–2622.
36. Knopman D.S., Rocca W.A., Cha R.H. i wsp. Survival study of vascular dementia in Rochester, Minnesota. *Arch. Neurol.* 2003; 60: 85–90.
37. Sachdev P.S., Brodaty H., Valenzuela M.J. i wsp. Thw neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients. *Neurology* 2004; 62: 912–919.
38. Ballard C., Rowan E., Stephens S. i wsp. Prospective follow-up study between 3 and 15 months after stroke. Improvements and decline in cognitive function among dementia-free stroke survivors > 75 years of age. *Stroke* 2003; 34: 2440–2445.
39. Stephens S., Kenny R.A., Rowan E. i wsp. Neuropsychological characteristics of mild vascular cognitive impairment and dementia after stroke. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2004; 19: 1053–1057.
40. Mok V.C.T., Wong A., Lam W.W.M. i wsp. Cognitive impairment and functional outcome after stroke associated with small vessel disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75: 560–566.
41. Skrikanth V.K., Anderson J.F.J., Donnan G.A. i wsp. progressive dementia after first-ever stroke. A community-based follow-up study. *Neurology* 2004; 63: 785–792.
42. Verdelho A., Henon H., Lebert F. i wsp. Depressive symptoms after stroke and relationship with dementia. *Neurology* 2004; 62: 905–911.
43. Schmidt R., Launer L.J., Nilsson L.-G. i wsp. Magnetic resonance imaging of the brain in diabetes: the Cardiovascular Determinants of Dementia (CASCADE) Study. *Diabetes* 2004; 53: 687–692.
44. Paul R.H., Cohen R., Moser D.J. i wsp. Clinical correlates of cognitive decline in vascular dementia. *Cog. Behav. Neurol.* 2003; 16: 40–46.
45. Cordoliani A.-M., Henon H., Pruvo J.-P. i wsp. Poststroke dementia. Influence of hippocampal atrophy. *Arch. Neurol.* 2003; 60: 585–590.
46. Wen H.M., Mok V.C.T., Fan Y.H. i wsp. Effect of white matter changes on cognitive impairment in patients with lacunar infarcts. *Stroke* 2004; 35: 1826–1830.
47. Rasquin S.M.C., Verhey F.R.J., van Oostenbrugge R.J. i wsp. Demographic and CT scan features related to cognitive impairment in the first year after stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75: 1562–1567.
48. Lin J.H., Lin R.T., Tai C.T. i wsp. Prediction of poststroke dementia. *Neurology* 2003; 61: 343–348.
49. Pohjasvaara T., Mantyla R., Ylikoski R. i wsp. Clinical features of MRI-defined subcortical vascular disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2003; 17: 236–242.
50. O'Sullivan M., Morris R.G., Huckstep B. i wsp. Diffusion tensor MRI correlates with executive dysfunction in patients with ischaemic leukoaraiosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75: 441–447.
51. Leite A.J.B., van Straaten E.C.W., Scheltens P. i wsp. Thalamic lesions in vascular dementia. Low sensitivity of fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) imaging. *Stroke* 2004; 35: 415–419.
52. Henon H., Vroylandt P., Durieu I. i wsp. Leukoaraiosis more than dementia is a predictor of stroke recurrence. *Stroke* 2003; 34: 2935–2940.
53. Liebetrau M., Stehen B., Hamann G.F., Skoog I. Silent and symptomatic infarcts on cranial computerized tomography in relation to dementia and mortality. A population-based study in 85-year-old subjects. *Stroke* 2004; 35: 1816–1820.
54. Vermeer S.E., Prins N.D., den Heijer T. i wsp. Silent brain infarcts and risk of dementia and cognitive decline. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1215–1222.
55. Goldsmith D.R., Scott L.J. Donepezil: in vascular dementia. *Drugs Aging* 2003; 20: 1127–1136.
56. Wilkinson D., Doody R., Helme R. i wsp. Donepezil in vascular dementia. A randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003; 61: 479–486.
57. Black S., Roman G.C., Geldmacher D.S. i wsp. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia. Positive results of 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke* 2003; 34: 2323–2332.
58. Erkinjuntti T., Kurz A., Gauthie S. i wsp. Galantamine is efficacious in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular diseases. *Lancet* 2002; 359: 1283–1290.