

Czynniki naczyniowe a obraz psychopatologiczny w otępieniu Alzheimerera

Vascular factors and the psychopathological picture in Alzheimer's disease

Leszek Bidzan, Mariola Bidzan¹

Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego AM w Gdańsku

Kierownik: prof. dr hab. n. med. L. Bidzan

¹ Instytut Psychologii Uniwersytetu Gdańskiego

Dyrektor: prof. dr hab. M. Płopa

Summary

Aim. The aim of the study was to assess the impact of the vascular component on the psychopathological picture in Alzheimer's disease.

Method. The study included 50 patients with dementia of Alzheimer's type diagnosed according to the DSM-IV criteria. The following criteria were fulfilled: the patient's consent to examination, the possibility of obtaining an objective interview from a caregiver who knew the patient's history well.

The patients were assessed with the following scales: the Alzheimer Disease Assessment Scale – cognitive subscale (ADAS – cog) and non-cognitive subscale (ADAS-non-cog), the Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS), the Instrumental Activity of Daily Living (IADL); moreover, there were examinations carried out with the AMDP Scale and the Hachinsky Scale, whose results constituted the basis for dividing the patients into two groups: those with a slight vascular component (the score of 0-1 on the Hachinsky Scale) and a prominent vascular component (the score of 2-4).

Results. Significant statistical differences between patients with slight and prominent vascular components were noticed; the differences referred to: somatic symptoms and orientation, thinking disorders, emotional disorders and "other" symptoms.

Conclusion. Summing up, it must be said that the presence of vascular factors affects the clinical picture of Alzheimer's disease. The study shows that vascular factors do not intensify the severity of the very dementia itself but contribute to the presence of non-cognitive symptoms.

Słowa klucze: czynniki naczyniowe, obraz psychopatologiczny, choroba Alzheimerera

Key words: vascular factors, psychopathological symptoms, Alzheimer's disease

Do niedawna jeszcze uważano, że stwierdzenie patologii naczyniowej przemawia wyraźnie przeciwko rozpoznaniu choroby Alzheimerera (AD – Alzheimer disease). Tymczasem obecnie zaznacza się tendencja traktowania procesów naczyniowych

jako czynników zwiększających ryzyko pojawienia się choroby Alzheimera. W niektórych badaniach prospektywnych zwrócono uwagę na zwiększone ciśnienie krwi oraz incydenty udarowe jako czynniki ryzyka AD [1, 2]. Pomiędzy AD i otępieniami naczyniowymi jest wiele punktów wspólnych; jako przykłady można wymienić: częstsze występowanie ApoE 4, niski poziom metabolitów acetylocholin w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz odkładanie się amyloidu. Liczba uszkodzonych naczyń mikrokrążenia koreluje ze złogami amyloidu w korze mózgowej [3]. Wskazuje się ponadto na ischemię mięśnia sercowego jako na czynnik zwiększający prawdopodobieństwo zachorowania na AD [4]. Poziom cholesterolu również ma związek z częstszym występowaniem otępienia typu Alzheimera [5].

Zmiany naczyniowe występują u około 1/3 pacjentów z chorobą Alzheimera [6]. Ponadto niektóre ze zmian naczyniowych (angiopatia amyloidowa, leukoencefalopatia okołomorowa) stwierdza się niemal we wszystkich badanych przypadkach choroby Alzheimera [7]. W obrazie klinicznym otępień typu Alzheimera i naczyniopochodnych obok cech wspólnych stwierdzamy również liczne cechy swoiste. Oprócz objawów zaliczanych do tzw. sfery poznawczej, pewna odmienność etiologiczna procesu uwidacznia się również w zaburzeniach zachowania i objawach psychotycznych towarzyszących procesom otępiennym. Na przykład zaburzenia depresyjne są częstsze w demencjach naczyniowych, natomiast objawy psychotyczne w chorobie Alzheimera [8]. Wydaje się zatem prawdopodobne, że obecność komponenty naczyniowej w przebiegu AD może wpływać zarówno na obraz kliniczny, jak i przebieg tej choroby.

Celem podjętych badań była ocena wpływu komponenty naczyniowej na obraz psychopatologiczny w chorobie Alzheimera.

Metoda

Populacją wyjściową były osoby leczone w okresie od 1.02 do 30.10.2000 r. w Klinice Chorób Psychiczych lub jednej z trójmiejskich Poradni Zdrowia Psychicznego. Kryteriami włączającymi do badań były:

- zgoda pacjenta na przeprowadzenie badania;
- możliwość uzyskania obiektywnego wywiadu od opiekuna znającego dobrze biografię pacjenta;
- stan somatyczny umożliwiający przeprowadzenie pełnego badania z zastosowaniem skal klinicznych, a w szczególności brak istotnych schorzeń wzroku, słuchu, narządu ruchu oraz układu krążenia i oddechowego;
- brak, zarówno w wywiadzie, jak i w trakcie kwalifikacji, takich schorzeń psychicznych, jak: schizofrenia, choroba schizofektywna, choroba afektywna, zespół zależności alkoholowej i inne uzależnienia, padaczka;
- rozpoznanie otępienia w chorobie Alzheimera według kryteriów DSM IV [9]; zgodnie z kryteriami DSM otępienie typu Alzheimera rozpoznawano na podstawie badań zarówno klinicznych, jak i dodatkowych – z badań dodatkowych za niezbędne w procesie diagnostycznym uznano wykonanie tomografii komputerowej głowy lub jądrowego rezonansu magnetycznego, oznaczenie podstawowych parametrów biochemicznych (poziom we krwi kreatyniny, glukozy, aminotransferaz, elektroli-

tów), badanie morfologii krwi (z rozmazem), odczyn USR i badanie ogólne moczu; ponadto w przypadku obecności objawów klinicznych lub odchyłeń w badaniach laboratoryjnych, mogących sugerować niedobór witaminy B12 lub dysfunkcje gruczołu tarczowego, wykonano dodatkowo oznaczenie poziomu witaminy B12 lub tyroksyny i trójiodotyroniny;

- wynik w skali Hachinskiego 0–4 pkt.;
- wykluczenie innych postaci otępień.

Po zakwalifikowaniu pacjenta przeprowadzono zasadnicze badanie za pomocą następujących skal:

- Alzheimer Disease Assesment Scale – część kognitywna (ADAS – kog) [10];
- Alzheimer Disease Assesment Scale – część niekognitywna (ADAS – nkog) [10];
- Skala Depresji Montgomery–Asberg (MADRS) [11];
- Instrumental Activity of Daily Living (IADL) [12];
- Skala AMDP (Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie), a właściwie system oceny psychiatrycznej, została opracowana na podstawie toczących się od 1965 roku wielośrodkowych badań w krajach niemieckojęzycznych. Składa się z kilku części: anamneza I – dane demograficzne, anamneza II – wydarzenia życiowe, anamneza III – historia choroby psychicznej, objawy psychopatologiczne, objawy somatyczne. Główną zaletą skali, która zdecydowała o jej włączeniu do metodologii prowadzonych badań jest możliwość bardzo dokładnego zapisu psychopatologii. Część czwarta skali – objawy psychopatologiczne, wyróżnia następujące elementy: zaburzenia intelektu, zaburzenia świadomości, zaburzenia orientacji, zaburzenia uwagi i pamięci, formalne zaburzenia myślenia, fobie i natręctwa, urojenia, zaburzenia postrzegania, zaburzenia „ego”, zaburzenia uczuciowości, zaburzenia napędu i motoryki, dobowe wahania zaburzeń, inne zaburzenia oraz inne objawy. W skład każdej kategorii wchodzi od kilku do kilkunastu jasno zdefiniowanych objawów (przedstawiono je w tabeli 1), które podlegają pięciostopniowej kwantyfikacji: od 0 – objaw nie występuje, do 4 – ciężki stopień nasilenia. W badaniach posługiwano się polską wersją skali, opracowaną przez M. Rzewuską, przy współudziale L. Welbela i K. Nurowskiej [13, 14]. Badania prowadzone przez Samodzielną Pracownię Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie potwierdziły rzetelność i trafność polskiej wersji językowej skali. W podjętych badaniach zastosowano dwa inwentarze (stan psychiczny i stan somatyczny) [14].

Badanie za pomocą ADAS oraz MADRS wykonywane było każdorazowo przez specjalistę psychiatrę lub psychologa klinicznego. Natomiast pracownicy socjalni i personel pielęgniarski samodzielnie stosowali MMSE i IADL oraz byli źródłem informacji, niezbędnych dla specjalisty psychiatry do badania za pomocą skal AMDP.

Ostatecznie włączono 50 osób o średnim nasileniu zaburzeń funkcji poznawczych wg ADAS – kog 32,074 pkt. i średniej wieku wynoszącej 70,12 roku.

Na podstawie wyników uzyskanych w skali Hachinskiego badanych podzielono na dwie grupy – nieznaczne obciążenie czynnikami naczyniowymi (0–1 pkt. wg skali Hachinskiego) (n = 23) i znaczne obciążenie czynnikami naczyniowymi (2–4 pkt.

Tabela 1

Objawy wchodzące w skład poszczególnych kategorii zespołów objawów wg skali AMDP

Kategoria objawów	Objawy
Zaburzenia pamięci	pojmowanie, koncentracja, zapamiętywanie, trwałość pamięci, konfabulacje, paramnezje
Zaburzenia myślenia	zahamowanie myślenia, spowolnienie myślenia, drobiazgowość, zawężenie treści myślenia, persewacje, ruminacje, natłok myśli, gonitwa myśli, niespójne myślenie, otamowania, rozpad myślenia, neologizmy
Objawy psychotyczne	nieufność, objawy i nastawienie hipochondryczne, fobie, myśli natrętne, czynności natrętne, nastroj urojeniowy, urojeniowa interpretacja rzeczywistości, urojenia, iluzje, omamy
Zaburzenia emocjonalne	bezzadność, poczucie „braku uczuć”, ubóstwo uczuć, spadek witalności, obniżenie nastroju, ujemna ocena sytuacji, lęk, euforia, dysforia, drażliwość, wewnętrzny niepokój, ekspresja skarg, obniżona samoocena, podwyższona samoocena, poczucie winy, poczucie zubożenia, ambiwalencja, paratymia, chwiejność uczuciowa, nietrzymanie afektu, sztywność emocjonalna
Zaburzenia napędu	spadek napędu, zahamowanie ruchowe, podwyższenie napędu, niepokój ruchowy, parakineza, manieryzmy, teatralność, mutyzm, logorrhea
Inne zaburzenia	wycofywanie się, zaburzone kontakty społeczne, agresywność, tendencje samobójcze
Inne objawy	utrata chęci życia, astenia, napięcie, trudności zasypiania, sen przerywany, sen skrócony, przedwczesne budzenie się, zaburzenia łaknienia

wg skali Hachinskiego) ($n = 27$). Za pomocą testu dla dwóch średnich niezależnych porównano średnie wyniki stosowanych skal klinicznych pomiędzy analizowanymi grupami. Przyjęty poziom istotności (p) wynosił 0,05. Wyniki testów, dla których poziom istotności był równy lub mniejszy od 0,05 ($p < 0,05$ lub $p = 0,05$), uznano za istotne, a pozostałe ($p > 0,05$) za nieistotne. Przyjęto przedział dwustronny.

Wyniki

W tabeli 2 przedstawiono średnie wyniki badania za pomocą skali ADAS (część kognitywna i niekognitywna), skali AMDP (przedstawiono poszczególne kategorie objawów wymienionych w tab. 1) oraz Geriatric Depression Scale i MADRS. Zaznaczono istotne statystycznie różnice.

Stwierdzone różnice dotyczyły objawów somatycznych oraz kategorii: orientacja, myślenie, uczuciowość, „inne” zaburzenia (wg skali AMDP).

Omówienie

Czynniki naczyniowe zwiększają ryzyko choroby Alzheimera, o czym świadczą wyniki wcześniej prowadzonych badań [1, 2]. Jak jednak wskazują przeprowadzone badania, obecność komponenty naczyniowej wpływa również w istotny sposób na obraz psychopatologiczny osób z rozpoznaną chorobą Alzheimera. Przy czym nie

Tabela 2

Średnie wyniki badania za pomocą skali ADAS (część kognitywna i niekognitywna), skali AMDP (przedstawiono poszczególne kategorie objawów wymienionych w tab. 1) oraz Geriatric Depression Scale i MADRS u osób z małym (wynik w skali Hachinskiego 0–1 pkt.) i dużym obciążeniem czynnikami naczyniowymi (wynik skali Hachinskiego 2–4 pkt.)

Zmienna	Hachinski 0–1 n = 23		Hachinski 2–4 pkt. n = 27	
	średnia	SD	średnia	sd
ADAS – kog	32,38	14,32	31,83	10,71
ADAS–nkog	5,96	4,51	8,15	5,49
Wiek	69,87	7,81	70,33	7,97
AMDP – SOM *	4,26	3,98	7,74	6,79
ORIENTACJA *	6,64	3,26	4,41	3,61
PAMIĘĆ	6,50	2,92	6,96	2,68
MYŚLENIE *	0,77	1,11	2,04	1,97
FOBIE	0,14	0,35	0,15	0,36
UROJENIA	0,23	0,61	0,76	2,05
HALUCYNACJE	0,00	0,00	0,11	0,58
UCZUCIOWOŚĆ *	2,27	2,35	6,33	6,29
NAPĘD	0,64	0,95	1,22	1,15
INNE ZABURZENIA*	3,09	3,41	5,62	3,75
MADRS	9,36	7,27	12,85	8,17

* różnice istotne pomiędzy grupami ($p < 0,05$, test dla dwóch średnich niezależnych)

notowano wyraźnych różnic w odniesieniu do samego nasilenia procesu otępiennego ocenianego za pomocą skali ADAS – kog; różnice dotyczyły przede wszystkim objawów pozapoznawczych występujących w przebiegu otępienia, określanych terminem zaburzenia zachowania i objawy psychotyczne (z.z.o.p.). Oprócz bardziej nasilonych objawów natury somatycznej, zgłaszanych przez osoby z komponentą naczyniową, obserwowano również większe zaburzenia w zakresie myślenia, uczuciowości oraz zespół objawów klasyfikowanych przez system AMDP jako „inne zaburzenia” (wycofywanie się, zaburzone kontakty społeczne, agresywność, tendencje samobójcze). Również zaburzenia orientacji różnicowały analizowane grupy, jednak uzyskany wynik (niższy przy większej komponente naczyniowej) jest dość zaskakujący i trudny do interpretacji. Ujawnienie różnic w obrazie psychopatologicznym wymagało zastosowania czułego narzędzia do oceny stanu psychicznego, jakim jest skala AMDP. Objawy zebrane w części niekognitywnej skali ADAS wykazywały jedynie nieco większe nasilenie u osób obciążonych czynnikami naczyniowymi, co jednak nie zostało potwierdzone metodami statystycznymi. Podobnie jak w demencjach naczyniopochodnych, również u osób z chorobą Alzheimer sama tylko obecność komponenty naczyniowej

powodowała wyraźne nasilenie zaburzeń w zakresie uczuciowości, na co składały się głównie zaburzenia z kręgu depresyjnego. Niektórzy wiążą zaburzenia depresyjne w otępieniach naczyniopochodnych z bardziej nasilonymi zmianami somatycznymi [15]. Inni ich przyczyn dopatrują się w uszkodzeniu lewej półkuli mózgu, typowym dla zmian w przebiegu otępień naczyniopochodnych [16]. W świetle uzyskanych wyników bardziej prawdopodobne wydaje się powiązanie zaburzeń depresyjnych z obecnością dolegliwości somatycznych. Trzeba również pamiętać o możliwym podłożu biochemicznym z.z.o.p.

Coraz powszechniej przyjmuje się, że za częstszym występowaniem objawów z.z.o.p. w przebiegu otępienia odpowiedzialna jest dysfunkcja układów neurotransyjnych mózgu [17]. Halucynacje wg Cummingsa i Backa [18] wiążą się ze zmniejszeniem transmisji cholinergiczej w układzie limbicznym, korze i wzgórzu. Również układ limbiczny – a ściślej jego część skroniowa i czołowa – jest wiązany, poprzez układ cholinergiczny i dopaminergiczny, z występowaniem urojeń [19]. Podobnie jak w przypadku urojeń, obniżenie transmisji cholinergiczej i zaburzenia w obrocie dopaminy, obejmujące cały system limbiczny, mają powodować zachowania agresywne [20]. Wreszcie bardzo często stwierdzane u pacjentów z otępieniem zaburzenia snu, zdaniem Datty i wsp. [21], związane są z obniżeniem transmisji cholinergiczej w pniu mózgu. Zmiany naczyniowe spotykane w przebiegu choroby Alzheimera mają wpływ na układ cholinergiczny mózgu. W kilku badaniach dowiedziono, że w przebiegu otępień naczyniopochodnych dochodzi do upośledzenia przewodnictwa cholinergicznego poprzez zmniejszenie się stężenia np. transferazy acetylocholinowej [22]. Czynniki naczyniowe prawdopodobnie współuczestniczą w patogenezie zmian alzheimerowskich poprzez uszkodzenie bariery krew–mózg. Istnieją liczne dowody wskazujące na uszkodzenie w chorobie Alzheimera mikronaczyń i naczyń włosowatych. Stwierdzono zwyrodnienie komórek mięśni gładkich [23] oraz ogniskowe zwężenie mięśni gładkich [24]. Ponadto Kalaria i wsp. [25] znaleźli w śródbłonku mikrokrążenia o.u.n. osób z chorobą Alzheimera zwyrodnienie i ogniska nekrotyczne. Dodatkowo błona podstawna naczyń mikrokrążenia wykazywała akumulację kolagenu prowadzącą do jej destrukcji i zmian przepuszczalności [26]. Powyższe zmiany powodują, że poprzez barierę krew–mózg przenikają proteiny zdolne, w przypadku wcześniejszego uwrażliwienia systemu immunologicznego (np. wskutek przebytego w przeszłości urazu głowy), wywołać reakcję zapalną, której towarzyszy wydzielanie cytokin oraz tzw. białek ostrej fazy (alfa 1 antychymotrypsyny i alfa 2 makroglobuliny), które mogą przyczyniać się do agregacji beta-amyloidu i w efekcie śmierci neuronów, w tym neuronów cholinergiczych [27, 28].

Nie sposób nie zwrócić uwagi na istotne ograniczenie prowadzonych badań polegające na opieraniu się na skali niedokrwiennej Hachinskiego, która uwzględnia naczyniowe czynniki ryzyka. W badaniach nie dokonano bezpośredniej oceny obecności zmian naczyniopochodnych w o.u.n. Ocenie podlegały jedynie stany i objawy chorobowe, w stosunku do których istnieje przypuszczenie, że są wyrazem lub przyczyną (nadciśnienie, cukrzyca itd.) zmian w mózgowiu.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że obecność czynników naczyniowych wpływa na obraz kliniczny choroby Alzheimera. Badania wskazują, że czynniki naczyniowe

nie nasilają głębokości samego otępienia, natomiast wpływają na obecność z.z.o.p. Osobnym, interesującym z klinicznego punktu widzenia, zagadnieniem jest wpływ czynników naczyniowych na przebieg choroby Alzheimera. Jest on przedmiotem innego opracowania [29].

Сосудистые факторы и психопатологическая картина при деменции Альцгеймера

Содержание

Задание. Заданием предпринятого исследования была оценка влияния сосудистого фактора на психопатологическую картину при болезни Альцгеймера.

Метод. В исследование включено 50 лиц с диагнозом, на основании критерий DSM IV деменцией Альцгеймера на основании следующих данных: согласие пациента на проведение исследований, возможность получения объективного анамнеза от опекуна, знающего хорошо биографию пациента. Пациенты были оценены на основании исследований шкалы Alzheimer Disease Assessment – когнитивная часть (ADAS-ког), шкала депрессии Монтгомери-Асберг (MADRS), Instrumental Activity of Daily Living (IADL). Кроме того, проведено исследование шкалой АМДР и шкалой ишемии Хахинского, результат которой был основой для разделения исследованной группы на больных с незначительными сосудистыми изменениями (результат шкалы Хахинского 0–1 пункт) и большими нарушениями (2–4 пунктов).

Результаты. В ходе исследований обнаружены статистически существенные различия между больными с большими и малыми сосудистыми нарушениями, которые относились к соматическим симптомам и ориентировке, нарушениям мышления, чувствительности и „иных” симптомов.

Выводы. При суммировании полученных результатов исследований необходимо указать на факт, что наличие сосудистых факторов, влияют на клиническую картину болезни Альцгеймера. Сосудистые факторы не увеличивают глубины самой деменции, однако влияют на присутствие непознавательных процессов.

Vaskuläre Faktoren und psychopathologisches Bild in Alzheimer - Demenz

Zusammenfassung

Ziel. Das Ziel der durchgeführten Studie war die Beurteilung des Einflusses der vaskulären Komponente auf das psychopathologische Bild in der Alzheimer - Krankheit.

Methode. An die Studie wurden 50 Personen mit der Diagnose präsenile Demenz nach DSM - IV Kriterien eingeschlossen. Die Kriterien zur Wahl waren folgend: Einwilligung des Patienten in die Durchführung der Untersuchung, Möglichkeit der Erlangung einer objektiven Anamnese vom Betreuer, der gut die Biographie des Patienten kennt.

Die Patienten wurden nach den Skalen beurteilt: Alzheimer Disease Assessment Scale - kognitiver Teil (ADAS - kog) und nichtkognitiver Teil (ADAS - nkog), Skala der Depression von Montgomery - Asberg (MADRS), Instrumental Activity of Daily Living (IADL). Außerdem wurde die Untersuchung mit der АМДР - Skala und ischämischer Skala von Hachinski durchgeführt, deren Ergebnis die Grundlage für die Teilung der untersuchten Gruppe in Personen mit einer geringen vaskulären Komponente war (Ergebnis in der Hachinski - Skala 0 - 1 Pkt.) und mit einer großen Komponente (2 - 4 Pkt.).

Ergebnisse. Es wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Personen mit der kleinen und der großen vaskulären Komponente festgestellt, die betrafen: somatische Symptome und Orientierung, Denkstörungen, Gefühlsamkeitstörungen, „andere” Störungen.

Schlussfolgerungen. In der Zusammenfassung muss man feststellen, dass die Anwesenheit der vaskulären Faktoren einen Einfluss auf das klinische Bild der Alzheimer - Krankheit hat. Die Studien zeigen, dass die vaskulären Faktoren die Demenz selbst nicht intensivieren, haben dagegen auf die außerkognitiven Symptome einen Einfluss.

Les facteurs vasculaires et l'image psychopathologique de la maladie d'Alzheimer

Résumé

Objétif. Ce travail vise à estimer l'influence de la composante vasculaire sur l'image psychopathologique de la maladie d'Alzheimer.

Méthode. On examine 50 personnes diagnostiquées d'après DSM-IV (démence d'Alzheimer). Cet examen est fait après le consentement du patient et il contient aussi l'interview objectif de la personne soignant ce patient et le connaissant bien.

Les patients sont examinés à l'aide des échelles : the Alzheimer Disease Assesmes Scale – partie cognitive (ADAS–kog) et non cognitive (ADAS–nkog), the Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS), the Instrumental Activity of Daily Living (IADL). On utilise aussi l'échelle AMDP et d'Hachinsky. Cette dernière échelle sert à diviser les patients en deux groupes : celle avec la composante vasculaire petite (résultat de l'échelle d'Hachinsky 0 – 1 point) et la seconde avec la composante vasculaire grande (résultat 2 – 4 point de l'échelle d'Hachinsky).

Résultats. On constate l'existence de différences valables statistiquement dans les deux groupes examinés – elles concernent les symptômes somatiques, orientation, troubler de penser, troubles émotifs, « d'autres symptômes ».

Conclusions. En conséquence il faut dire que la présence des facteurs vasculaires influe sur l'image clinique de la maladie d'Alzheimer. Cet examen indique que ces facteurs n'influent pas sur l'intensité de la démence mais ils influent sur les symptômes non cognitifs.

Piśmiennictwo

1. Dufouil C, Tzourio C, Alperovitch A. *Longitudinal relationship between high blood pressure and cognitive decline*. Neurobiol. Ageing 1998; 19: 214.
2. Kilander L, Nyman H, Hansson L, Boberg M, Lithell H. *Cerebrovascular risk factors are determinants of low cognitive function. A 20-year follow-up of 999 elderly men*. Neurobiol. Ageing 1998; 19: 214.
3. Kalaria RN. *Cerebral vessels in ageing and Alzheimer's disease*. Pharmacol Ther. 1996; 72, 3: 193–214.
4. Katzman R, Kawas C. *The epidemiology of dementia and Alzheimer disease*. W: Terry RD, Katzman R, Bick KL, red. *Alzheimer disease*. New York: Raven Press; 1994, 105–122.
5. Yaffe K, Barrett-Connor E, Lin F, Grady D. *Serum lipoprotein levels, statin use and cognitive function in older women*. Arch. Neurol. 2002; 59: 378–384.
6. Rockwood K, Ebly E, Hackinski V, Hogan D. *Presence and treatment of vascular risk factors in patients with vascular cognitive impairment*. Arch. Neurol. 1997; 54: 33–39.
7. Rasmusson DX, Brandt J, Steele C, Hendreen JC, Troncoso JC, Folstein MF: *Accuracy of clinical diagnosis of Alzheimer disease and clinical features of patients with non-Alzheimer disease neuropathology*. Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 1996; 10: 180–188.
8. Cummings JL, Miller B, Hill MA, Neshkes R: *Neuropsychiatric aspects of multi-infarct dementia and dementia of the Alzheimer type*. Arch. Neurol. 1987; 44: 389–393.
9. *American Psychiatric Association. Diagnosis and statistical manual of mental disorders*, ed. 4. Washington, DC, 1994.
10. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. *A new rating scale for Alzheimer's disease*. Am. J. Psychiatry 1984; 141: 1356–1364.
11. Montgomery SA, Asberg M. *A new depression scale designed to be sensitive to change*. Brit. J. Psychiatry 1979; 134: 382–389.
12. Lawton M, Brody E. *Instrumental Activities of Daily Living (IADL) Scale: Original Observer-Rated Version*. Psychopharmacol. Bull. 1988; 24: 785–792.

13. *AMDP. Skala do oceny zaburzeń psychicznych. Wersja polska.* Opracowanie: M. Rzewuska przy współudziale L. Webela i K. Nurowskiej. *Leki psychotropowe.* IPiN, Warszawa, styczeń 1991.
14. *Das AMDP – System. Manual zur Dokumentation psychiatrischer Befunde.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1981.
15. Cummings JL. *Dementia and depression: an evolving enigma.* J. Neuropsychiatry 1989; 1: 226–231.
16. Hinchliffe AC, Katona C, Livingston G. *The assessment and management of behavioural manifestations of dementia: a review and results of a controlled trial.* Int. J. Psychiatry Clin. Pract. 1997; 1: 157–168.
17. Rosler M. *The efficacy of cholinesterase inhibitors in treating the behavioural symptoms of dementia.* IJCP (supl.) 2002; 127: 20–36.
18. Cummings J, Back C. *The cholinergic hypothesis of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease.* Am. J. Geriatr. Psychiatry 1998; 6: 64–78.
19. Procter AW, Lowe SL, Palmer AM i in. *Topographical distribution of neurochemical changes in Alzheimer's disease.* J. Neurol. Sc. 1998; 84: 125–140.
20. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT i in. *Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the cache county study on memory in aging.* Am. J. Psychiatry 2000; 157: 708–714.
21. Datta S, Quattrochi JJ, Hobson JA. *Effect of specific muscarinic M2 receptor antagonist on carbachol induced.* Sleep 1993; 16: 8–14.
22. Perry EK, Perry RH, Roth M, Tomlinson B. *Cholinergic neuronal deficits in dementia.* J. Neurol. Sc. 1977; 24: 145–153.
23. Kawai M, Kalaria RN, Cras P i in. *Degeneration of amyloid precursor protein-containing smooth muscle cells in cerebral amyloid angiopathy.* Brain Res. 1993; 623: 142–146.
24. Kimura T, Hashimura T, Miyakawa T. *Observations of microvessels in the brain with Alzheimer's disease by scanning electron microscopy.* Jap. J. Psychiatry Neurol 1991; 45: 671–676.
25. Kalaria RN, Hedera P. *Differential degeneration of the endothelium and basement membrane of capillaries in Alzheimer's disease.* NeuroReport 1995; 6: 477–480.
26. Perimutter LS, Chui HC. *Microangiopathy the vascular basement membrane and Alzheimer's disease: a review.* Brain Res. Bull. 1990; 24: 677–688.
27. Berkenbosch F, Biewenga J, Brouns M, Rozemuller JM, Strijbos P, Dam AM. *Cytokines and inflammatory proteins in Alzheimer's disease.* Res. Immunol. 1992; 143: 657–662.
28. McGeer PL, McGeer EG. *Complement proteins and complement inhibitors in Alzheimer's disease.* Res. Immunol. 1992; 143: 621–624.
29. Bidzan L, Bidzan M. *Czynniki naczyniowe a progresja zaburzeń funkcji poznawczych w populacji osób w wieku podeszłym.* Psychiatr. Pol. 2005; 5: 987–995.

Adres: Leszek Bidzan
Klinika Psychiatrii Rozwojowej,
Zaburzeń Psychotycznych
i Wieku Podeszłego
Akademii Medycznej
80-282 Gdańsk, ul. Srebrniki 1

Otrzymano: 23.06.2005
Zrecenzowano: 25.10.2005
Przyjęto do druku: 12.05.2006