

**Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski**

Aleksandra Klimkowicz-Mrowiec

**Czynniki ryzyka i częstość otępienia po udarze
mózgu**

Praca doktorska

***Promotor: Prof. dr hab. med. Andrzej Szczudlik
Pracę wykonano w Klinice Neurologii w Krakowie
Kierownik jednostki: Prof. dr hab. med. Andrzej Szczudlik***

Kraków, 2005

Wykaz skrótów.....	4
1.WSTĘP	5
1.1. Otępienie	5
1.2. Otępienie poudarowe	14
1.2.1. Rozpowszechnienie otępienia poudarowego.....	15
1.2.2. Czynniki ryzyka otępienia poudarowego.....	17
1.2.3. Rokowanie w przebiegu otępienia poudarowego.....	18
2. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY	19
3. MATERIAŁY I METODY	21
3.1. Materiały	21
3.2. Metody	22
3.2.1. Ogólny plan badania.....	22
3.2.2. Ocena naczyniowych czynników ryzyka.....	22
3.2.3. Badania laboratoryjne.....	23
3.2.4. Ocena nasilenia deficytu neurologicznego przy przyjęciu do szpitala i stopnia niepełnosprawności przy wypisie.....	23
3.2.5. Ocena rodzaju zespołu udarowego.....	23
3.2.6. Badanie tomografii komputerowej mózgu.....	24
3.2.7. Ocena otępienia przedudarowego.....	24
3.2.8. Ocena otępienia po 3 i 12 miesiącach od zachorowania.....	26
3.2.9. Metody analizy statystycznej.....	26
4. WYNIKI	28
4.1. Częstość otępienia przed- i poudarowego	28
4.1.1. Częstość otępienia przedudarowego.....	28
4.1.2. Częstość otępienia 3 miesiące po udarze mózgu.....	29
4.1.3. Częstość otępienia 12 miesięcy po udarze mózgu.....	29
4.2. Czułość i swoistość polskiej wersji IQCODE	29
4.3. Czynniki ryzyka otępienia przedudarowego	30
4.4. Czynniki ryzyka otępienia 3 miesiące po udarze mózgu	33
4.4.1. Czynniki ryzyka w grupie chorych z udarem niedokrwiennym i krwotokiem śródmózgowym.....	33
4.4.2. Czynniki ryzyka w grupie chorych z udarem niedokrwiennym.....	37
4.5 Czynniki ryzyka otępienia 12 miesięcy po udarze mózgu	42
4.5.1. Czynniki ryzyka w grupie chorych z udarem niedokrwiennym i krwotokiem śródmózgowym.....	42
4.5.2. Czynniki ryzyka w grupie chorych z udarem niedokrwiennym.....	45
4.6 Czynniki ryzyka zgonu	50
4.6.1. Czynniki ryzyka zgonu do 3 miesięcy po udarze.....	51
4.6.2. Czynniki ryzyka zgonu pomiędzy 3 a 12 miesiącem po udarze.....	54
4.7 Podsumowanie wyników	58

5. DYSKUSJA	60
5.1 Otępienie przedudarowe	60
5.1.1. Wpływ zaniku mózgu na rozwój otępienia przedudarowego.....	60
5.1.2. Wpływ leukoarajozji na rozwój otępienia przedudarowego.....	61
5.1.3. Rola chorób naczyniowych w rozwoju otępienia przedudarowego	62
5.1.4. Wpływ czynników zapalnych na rozwój otępienia przedudarowego	62
5.2 Otępienie 3 miesiące po udarze mózgu	64
5.2.1. Wpływ wieku na rozwój otępienia 3 miesiące po udarze.....	64
5.2.2. Wpływ wykształcenia na rozwój otępienia 3 miesiące po udarze...64	64
5.2.3. Wpływ cukrzycy na rozwój otępienia 3 miesiące po udarze.....	65
5.2.4. Wpływ deficytu neurologicznego na rozwój otępienia 3 miesiące po udarze.....	66
5.2.5. Rozkład chorób naczyniowych u osób z otępieniem i bez otępienia 3 miesiące po udarze.....	67
5.2.6. Wpływ zmian w istocie białej mózgu na rozwój otępienia 3 miesiące po udarze.....	67
5.2.7. Wpływ zaniku mózgu na rozwój otępienia 3 miesiące po udarze...68	68
5.2.8. Wpływ zmiennych zakłócających na otrzymane wyniki.....	68
5.3 Otępienie 12 miesięcy po udarze mózgu	70
5.3.1. Choroby naczyniowe a rozwój otępienia 12 miesięcy po udarze...71	71
5.3.2. Czynniki kliniczne, radiologiczne i laboratoryjne a rozwój otępienia 12 miesięcy po udarze.....	72
5.4 Czynniki ryzyka zgonu po udarze	74
5.4.1. Czynniki ryzyka zgonu po 3 miesiącach od udaru.....	74
5.4.2. Czynniki ryzyka zgonu po 12 miesiącach od udaru.....	74
6. WNIOSKI	76
7. STRESZCZENIE (SUMMARY)	77
8. ANEKS	83
8. PIŚMIENNICTWO	86

Wykaz skrótów

- AD – choroba Alzheimerera (ang. *Alzheimer's Disease*)
- APOE – gen apolipoproteiny E (ang. *Apolipoprotein E gen*)
- BI - Wskaźnik Barthel (ang. *Barthel Index*)
- DSM – IV – podręcznik diagnostyczno-statystyczny zaburzeń psychicznych, edycja IV (ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV Edition*)
- FTLD – zwyrodnienie czołowo-skroniowe (ang. *Frontotemporal Lobe Degeneration*)
- FTD - otępienie czołowo-skroniowe (ang. *Frontotemporal Dementia*)
- ICD – 10 – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób – rewizja 10 (ang. *International Classification of Diseases, 10th Revision*)
- IQCODE - Kwestionariusz dotyczący sprawności intelektualnej u osób starszych (ang. *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly*)
- LACI - udar zatokowaty (ang. *Lacunar Infarct*)
- LBD - otępienie z ciałami Lewy'ego (ang. *Lewy Body Dementia*)
- MDRS - bateria testów Mattisa (ang. *Mattis Dementia Rating Scale*)
- MCI - łagodne zaburzenia poznawcze (ang. *Mild Cognitive Impairment*)
- MMSE - Krótka Skala Oceny Funkcji Poznawczych (ang. *Mini-Mental State Examination*)
- MRI – obrazowanie rezonansem magnetycznym (ang. *Magnetic Resonance Imaging*)
- PACI - udar części przedniego kręgu unaczynienia (ang. *Partial Anterior Circulation Infarction*)
- POCI - udar z obszaru tylnego kręgu unaczynienia (ang. *Posterior Circulation Infarction*)
- Pre-SD – otępienie przedudarowe (ang. *Pre-Stroke Dementia*)
- PSD – otępienie poudarowe (ang. *Post-Stroke Dementia*)
- RS - Skala Rankina (ang. *Rankin Scale*)
- SSS - Skandynawska Skala Udarowa (ang. *Scandinavian Stroke Scale*)
- TACI - udar całego obszaru przedniego kręgu unaczynienia (ang. *Total Anterior Circulation Infarction*)
- TK – tomografia komputerowa
- WML – zmiany w istocie białej mózgu (ang. *White Mater Lesions*)
- VaD – otępienie naczyniopochodne (ang. *Vascular Dementia*)

1. Wstęp

1.1. Otępienie

Otępienie jest częstą chorobą wieku podeszłego. Jego rozpowszechnienie w populacji ogólnej od 60 roku życia zwiększa się dwukrotnie co każde pięć lat. Jak się szacuje, pomiędzy 60 a 64 rokiem życia wynosi ono od 0,3% do 1% i zwiększa się do 42,8% - 68,3% u osób w wieku 95 lat i starszych [70, 80, 136, 145]. Zapadalność na otępienie szacuje się na od 0,8 – 4,0 przypadków na 1000 osób w wieku 60 – 64 lata do 49,8 – 135,7 przypadków na 1000 osób powyżej 95 roku życia [49]. Jest ona większa u kobiet i osób należących do rasy afrykańskiej i azjatyckiej [25, 120].

Do postawienia rozpoznania otępienia używa się najczęściej kryteriów diagnostycznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (DSM-IV) [6] lub kryteriów Światowej Organizacji Zdrowia (ICD-10) [166]. Dla rozpoznania otępienia według DSM-IV konieczne jest stwierdzenie następujących objawów:

- upośledzenia pamięci krótko- i długoterminowej oraz
- co najmniej jednego z wymienionych objawów: afazji, apraksji, agnozji lub upośledzenia funkcji wykonawczych (m. in. abstrakcyjnego myślenia, planowania, abstrahowania, hamowania niepożądanych reakcji).

Objawy te musi cechować nasilenie uniemożliwiające wykonywanie codziennych aktywności społecznych i zawodowych oraz spadek poziomu funkcjonowania w porównaniu do okresu sprzed choroby. Zaburzenia poznawcze nie mogą być obserwowane wyłącznie w przebiegu zaburzeń świadomości (*delirium*) lub dawać się wytłumaczyć obecnością choroby kodowanej na osi I, np. dużej depresji czy schizofrenii.

Najczęstszymi przyczynami otępienia są: choroba Alzheimerera oraz otępienie naczyniopochodne. Choroba Alzheimerera (AD) w populacji osób powyżej 65 roku życia jest przyczyną 50-60% rozpoznanych przypadków otępienia [118]. Etiologia choroby nie jest znana. W części przypadków rodzinnego występowania AD z dziedziczeniem autosomalnym dominującym udokumentowano związek z mutacjami w 3 genach kodujących: białko prekursorowe amyloidu na chromosomie 21, presenilinę 1 na chromosomie 14, oraz presenilinę 2 na chromosomie 1 [60]. Nie wszystkie jednak przypadki wczesnych zachorowań związane są z mutacją w

obrębie jednego z trzech w/w genów sprawczych, co sugeruje, że mutacje w obrębie innych genów wciąż czekają na identyfikację. Oprócz genów sprawczych zidentyfikowano również tzw. geny ryzyka, których nosicielstwo związane jest ze wzrostem ryzyka zachorowania na AD. Najbardziej znanym w tej grupie jest gen apolipoproteiny E (APOE). Polimorfizm $\epsilon 4$ genu APOE związany jest ze wzrostem ryzyka zarówno sporadycznej jak i rodzinnej postaci AD [63]. ApoE jest białkiem, które bierze udział w metabolizmie cholesterolu i trójglicerydów. Jest ona kodowana przez gen położony na chromosomie 19. Gen ten jest polimorficzny, występuje w trzech allelach: APOE $\epsilon 2$, APOE $\epsilon 3$, APOE $\epsilon 4$, które mogą tworzyć sześć genotypów: $\epsilon 2/2$, $\epsilon 2/3$, $\epsilon 2/4$, $\epsilon 3/3$, $\epsilon 3/4$, $\epsilon 4/4$. Obecność allelu $\epsilon 4$ u chorych z AD jest znamienne częstsze w porównaniu do grupy kontrolnej. Ryzyko choroby związane z obecnością allelu APOE $\epsilon 4$ jest największe u osób pomiędzy 60 a 70 rokiem życia, jest większe u kobiet niż u mężczyzn, a choroba u nosicieli tego allelu rozwija się zwykle o 10 lat wcześniej w porównaniu do osób, u których allel ten nie występuje [47]. Obecność APOE $\epsilon 4$ jest związana z większym deficytem cholinergicznym, zwiększonym odkładaniem β -amyloidu i zmniejszonym oczyszczaniem mózgu z jego złogów [53, 132]. Allel ten nasila również gliozę astrocytarną oraz aktywację mikrogleju. Jak dotąd, jest to jedyny uznany genetyczny czynnik ryzyka AD. Należy jednak pamiętać, że nie wszyscy chorzy, którzy są nosicielami jednego lub nawet dwóch alleli $\epsilon 4$, zachorują na AD.

Badania różnych mutacji genów białek prozapalnych (np. czynnik martwicy nowotworów α , α -antychymotrypsyna, interleukina-1 β), genów białek uczestniczących w homeostazie naczyniowej (np. enzym konwertujący angiotensynę), genów białek regulujących metabolizm lipidowy (np. $\alpha 2$ -makroglobulina, receptor VLDL), czy genów białek mitochondrialnych, nie potwierdziły jednoznacznie ich znaczenia jako czynników ryzyka AD [110].

Chorobę Alzheimera w badaniu patomorfologicznym charakteryzuje utrata neuronów (którą w początkowym okresie choroby stwierdza się głównie w płatach skroniowych i ciemieniowych mózgu), pozakomórkowe odkładanie licznych tzw. blaszek starczych zawierających złogi β -amyloidu oraz wewnątrzneuralne zwyrodnienie włókienkowate (neurofibrilarne) zawierające głównie białko τ związane z mikrotubulami (ang. - *microtubule associated protein* τ - MAP τ) [113]. Podobne

zmiany stwierdza się również u wielu starzejących się osób, u których nie obserwuje się objawów choroby, ale stopień ich nasilenia jest znacznie mniejszy.

Choroba klasycznie rozpoczyna się postępującymi zaburzeniami funkcji poznawczych, początkowo pamięci (przede wszystkim świeżej, a następnie dotyczącej wydarzeń z coraz bardziej odległej przeszłości, pod koniec choroby również pamięci proceduralnej dotyczącej sposobu wykonywania różnych, wcześniej dobrze wyuczonych czynności), a następnie dołączają się zaburzenia innych funkcji poznawczych: orientacji, planowania, abstrakcyjnego myślenia, krytycyzmu, zaburzenia mowy w postaci afazji (w pierwszym etapie choroby nominalnej, która stopniowo nasila się i przez kolejne stadia prowadzi do całkowitego zaniku mowy w ostatnich etapach choroby), oraz zaburzenia osobowości, zachowania i nastroju. W przebiegu AD w zależności od nasilenia objawów choroby, wyróżnia się kolejne stadia: łagodne, umiarkowane, zaawansowane i terminalne.

Rozpoznanie choroby w jej początkowym okresie jest trudne. U wielu osób narastające zaburzenia pamięci przez wiele lat mogą nie powodować upośledzenia normalnej, codziennej aktywności a tym samym nie spełniają kryteriów otępienia. Ten okres choroby odpowiada tzw. łagodnym zaburzeniom poznawczym (MCI). Jak udokumentowano, nawet do 80% przypadków MCI z dominującymi zaburzeniami pamięci (tzw. amnestyczna postać MCI), w ciągu kolejnych lat przekształca się w otępienie typu Alzheimerera [31]. W badaniach Petersena i wsp. [126] konwersja z MCI do AD dotyczyła od 8% do 15% osób w obserwowanej populacji na rok. W ogólnej populacji osób bez MCI przypadki nowo rozpoznanej choroby Alzheimerera stanowiły 1-2% na rok [126]. Jednak nie u wszystkich osób, u których rozpoznano MCI nastąpi progresja objawów, których stopień nasilenia pozwoli na rozpoznanie otępienia [48, 127]. Dlatego rozpoznania MCI nie można traktować jako wstępnej fazy AD a jedynie jako stan zwiększonego ryzyka choroby.

Rozpoznanie pewnej AD wymaga potwierdzenia histopatologicznego. Bez takiego potwierdzenia można mówić jedynie o prawdopodobnej lub możliwej AD. Zgodność klinicznego rozpoznania prawdopodobnej AD na podstawie określonych przez specjalistów kryteriów diagnostycznych, z wynikami oceny histopatologicznej jest stosunkowo wysoka, nierzadko przekraczająca 90% [26].

Inne niż alzheimerowskie procesy zwyrodnieniowe mózgu, prowadzące do otępienia, to choroba rozsiańcych ciał Lewy'ego i zwyrodnienie czołowo-skroniowe. Otępienie z ciałami Lewy'ego (LBD) uważane jest obecnie za częstą przyczynę

otępienia u osób w wieku podeszłym, chociaż brakuje dobrze przeprowadzonych badań epidemiologicznych w tym zakresie. Obok choroby Parkinsona LBD należy do grupy chorób zwanych α -synukleinopatiami, w których podstawową rolę patogenetyczną odgrywa nieprawidłowy metabolizm α -synukleiny (białka syntetyzowanego w ośrodkowym układzie nerwowym) prowadzący do jej odkładania się w komórkach, w tym przypadku w tzw. ciałach Lewy'ego. Zawierające α -synukleinę, ale także ubikwitynę i inne białka, ciała Lewy'ego w LBD znajdują się w wielu komórkach kory i innych struktur mózgu, podczas gdy w chorobie Parkinsona prawie wyłącznie w odpowiedzialnych za chorobę strukturach podkorowych. Podstawowe kliniczne objawy LBD to: zaburzenia poznawcze i objawy zespołu parkinsonowskiego, których nasilenie jest zmienne. Parkinsonizm jest bardzo częstym, ale nie zawsze występującym objawem w przebiegu LBD. Objawy pozapiramidowe mogą wystąpić również w przebiegu AD przez co diagnoza kliniczna oparta na ich obecności może prowadzić do błędnych rozpoznań [61, 102, 104, 125]. Parkinsonizm w przebiegu LBD charakteryzuje się zwykle umiarkowanie podwyższonym napięciem mięśniowym, bradykinezją, czasami hipofoniczną mową, maskowatą twarzą, pochyloną sylwetką oraz powolnym chodem podczas którego chory ma tendencję do nie odrywania nóg od podłoża. Drżenie spoczynkowe zwykle nie występuje [61, 102, 104, 125]. Charakterystyczną cechą są duże fluktuacje w zakresie sprawności poznawczej obserwowane z dnia na dzień, czasami jednak w znacznie krótszych przedziałach czasowych a dotyczące przede wszystkim uwagi i świadomości [102]. Ze względu na trudności w ocenie i udokumentowaniu tych fluktacji, traktuje się je jako objawy ważne, jednak nie bezwzględnie konieczne do rozpoznania [104]. Charakterystycznymi dla LBD objawami są również zaburzenia wzrokowo-przestrzenne, nawracające, dobrze uformowane halucynacje wzrokowe (dotyczą widzenia bardzo realistycznych, zwykle milczących postaci ludzkich lub zwierzęcych), upadki i nadwrażliwość na neuroleptyki [37, 61, 102, 103, 105, 125]. W przeciwieństwie do AD upośledzenie pamięci może nie być objawem dominującym w początkowym okresie choroby. Wiek zachorowania w większości przypadków waha się pomiędzy 50 a 83 rokiem życia, zgonu - pomiędzy 68 a 92 rokiem życia. Nieznacznie częściej chorują mężczyźni. Średni okres przeżycia jest podobny do obserwowanego w przebiegu AD, jednak w niektórych przypadkach występuje gwałtowna progresja objawów i zgon w 1-2 lata od pojawienia się pierwszych symptomów choroby [105]. Mc Keith i wsp. [104] w 1996 roku opracowali kliniczne

kryteria diagnostyczne możliwego i prawdopodobnego LBD. Wyniki badań neuropatologicznych wykazały, że dokładność klinicznych rozpoznań LBD w oparciu o te kryteria cechuje niska czułość (34%-63%) przy wyższej swoistości (90%-100%) [96, 97]

Trzecią co do częstości przyczyną otępienia zwyrodnieniowego po 65 roku życia, po AD i LBD, jest zwyrodnienie czołowo-skroniowe (FTLD). Termin ten został zaproponowany przez Nery'ego i wsp. [114] w 1998 roku w celu ujednoczenia terminologii i klasyfikacji wszystkich zespołów obejmujących zwyrodnienie mózgu ograniczone do płatów czołowych i przedniej części skroniowych. To nie-alzheimerowskie otępienie znane było od dawna. Pierwszą opisaną jeszcze w XIX, wieku jednostką chorobową charakteryzującą się otępieniem i wywołaną patologią o tej lokalizacji, była choroba Picka. Obecnie, ze względu na dużą różnorodność zmian klinicznych, patologicznych i genetycznych jakie obserwuje się w przebiegu FTLD, w piśmiennictwie istnieją różne podziały i terminologie w tym zakresie. FTLD obejmuje postaci rodzinne i sporadyczne, a objawy kliniczne są wynikiem różnorodnego rodzaju zmian histologicznych. Najczęściej obserwuje się zanik neuronów oraz nasiloną gliozę astrocytarną z lub bez balonowatych, obrzniętych i srebrochłonnych neuronów, tzw. komórek Picka, które mogą zawierać śródplazmatyczne srebrochłonne wtręty, tzw. ciała Picka. Przypadki te należą do tzw. tauopatii, gdyż zarówno komórki jak i ciała Picka zawierają złogi białka tau, którego fizjologiczna rola polega na zapewnieniu polimeryzacji i stabilizacji tubuliny. Do rodzinnych tauopatii należy np. otępienie czołowo-skroniowe z zespołem parkinsonowskim sprzężonym z chromosomem 17, w którym wykrywa się wciąż nowe mutacje genu białka MAP-tau. Drugi typ zmian cechuje nasilone zwyrodnienie mikrowakuolarne odpowiadające otępieniu pozbawionemu wyróżniającej patologii (ang. *Dementia Lacking Distinctive Neuropathology*). Nie obserwuje się tutaj ani komórek, ani ciał Picka, natomiast występuje mikrowakuolizacja powierzchniowych warstw kory przy minimalnym nasileniu astriogliozy. Ponadto, występować mogą inne zmiany histologiczne w postaci ubytku neuronów, któremu towarzyszy również obecność różnego rodzaju tau dodatnich wewnątrzkomórkowych wtrętów lub w postaci ubytku motoneuronów rogów przednich z ubikwityno-immunododatnimi, tau-negatywnymi wtrętami śródplazmatycznymi podobnymi do obserwowanych w chorobie neuronu ruchowego [22].

Zwyrodnienie czołowo-skroniowe według Near'ego i współpracowników obejmuje 3 zespoły kliniczne:

- otępienie czołowo-skroniowe (FTD),
- postępującą afazję bez płynności mowy (z zaburzeniami fluencji słownej na pierwszym planie (ang. *Progressive Non-Fluent Aphasia*),
- otępienie semantyczne (ang. *Semantic Dementia*) [114].

Otępienie czołowo-skroniowe charakteryzuje się wyraźnymi zaburzeniami w zakresie zwykle prawidłowej wcześniej osobowości, zachowania i emocji, znacznie wyprzedzającymi typowe zaburzenia poznawcze, takie jak pamięć, uwaga, czy orientacja. Szczególnie upośledzone od początku choroby są tzw. funkcje wykonawcze odpowiedzialne za regulowanie złożonych czynności psychicznych, u podstawy których leży zdolność planowania, inicjowania, rozumowania, wykonywania czynności naprzemiennych, abstrahowania, wykorzystywania informacji zwrotnych, itp. Często występują zachowania stereotypowe i persewacje. Ponadto może występować apatia, utrata zainteresowań, wycofanie się z życia towarzyskiego. W miarę rozwoju choroby pojawiają się typowe dla uszkodzenia czoła objawy neurologiczne, takie jak paratonia, odruchy prymitywne czy spowolnienie [114].

Przyczyną postępującego otępienia u osób w wieku podeszłym, obok procesu zwyrodnieniowego, może być również niedokrwienie mózgu lub inne zmiany wywołane chorobami naczyniowymi, np. pokrwotoczne. Udar mózgu może prowadzić bezpośrednio do otępienia, które w takim przypadku określa się mianem otępienia naczyniopochodnego (VaD). Z drugiej jednak strony, przebycie udaru mózgu może być jedynie czynnikiem przyspieszającym manifestację kliniczną otępienia. Rozpoznanie VaD jako przyczyny otępienia po udarze mózgu wymaga udowodnienia, że deficyt poznawczy jest wtórny do choroby naczyniowej oraz wykluczenia innych, potencjalnych przyczyn otępienia. VaD może być także konsekwencją niedokrwienia mózgu, które przebiega bez wyraźnej manifestacji klinicznej [124]. Od pewnego czasu podnosi się kwestię obecności wspólnych patomechanizmów prowadzących do niedokrwienia i procesów zwyrodnieniowych w mózgu, ale patofizjologiczny mechanizm związku: udar-otępienie, jest jak dotąd słabo poznany.

Wśród pierwotnych przyczyn otępienia naczyniopochodnego wymienia się: chorobę dużych naczyń, chorobę małych naczyń, specyficzne arteriopatie, choroby

naczyń żylnych, zaburzenia hematologiczne, zatorowość pochodzenia sercowego, strategiczne lub mnogie udary mózgu oraz zaburzenia hemodynamiczne [43].

Otępienie naczyniopochodne może rozwinąć się w wyniku „udar w miejscu strategicznym”. Miejscem strategicznym nazywa się taki obszar mózgu, którego izolowane uszkodzenie prowadzi bezpośrednio do zaburzenia funkcji poznawczych. W zakresie lokalizacji korowej są to: lewy zakręt kątowy [15], prawy zakręt kątowy [121], przyśrodkowa część płata czołowego [4, 141] oraz dolno-przyśrodkowa część płata skroniowego [153]. W zakresie struktur podkorowych są to: wzgórze [14, 58], lewe kolano torebki wewnętrznej [133] oraz jądro ogoniaste [52, 164].

Należy zwrócić jednak uwagę na fakt, że większość obserwacji dotyczących lokalizacji udarów strategicznych poczyniona została w okresie dopiero rozwijających się technik neuroobrazowania. Nie można więc wykluczyć współistnienia zmian naczyniowych w innych rejonach mózgu u tych chorych. Co więcej, osoby, u których dokonywano obserwacji dotyczących udarów strategicznych nie były poddane dalszej obserwacji, przez co nie można również wykluczyć współistnienia u nich zmian zwyrodnieniowych [124, 130].

Wpływ na rozwój VaD ma także hipoperfuzja mózgu, wtórna do zaburzeń przepływu w obrębie tętnicy szyjnej wewnętrznej oraz mnogie zawały lakunarne w zwojach podstawy, ośrodku półowalnym czy w pniu mózgu, którym często towarzyszą zmiany w istocie białej .

Do grupy otępień naczyniopochodnych należy również choroba Binswagera, CADASIL oraz inne rzadkie zaburzenia związane z patologią małych naczyń tętniczych mózgu: *subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's type) with cortical infarcts without arterial hypertension* [17, 95], *autosomal-recessive arteriosclerotic leukoencephalopathy with alopecia and lumbago without arterial hypertension* [51], *cerebroretinal vasculopathy* [59], oraz *hereditary cystatin C amyloid angiopathy* [18].

Obok zmian ogniskowych, od pewnego czasu zainteresowanie budzą rozlane zmiany w istocie białej mózgu (WML), widoczne w badaniu rezonansu magnetycznego w sekwencji T2 lub FLAIR, jako obszary hiperintensywne oraz - znacznie gorzej - w badaniu TK jako obszary hipodensyjne, określane wtedy mianem leukoarajozy. W badaniach neuroobrazowych metodą rezonansu magnetycznego, w przeciwieństwie do obrazów uzyskanych za pomocą TK, można dokładnie określić rodzaj oraz położenie WML. Zmiany te mogą występować w postaci: a) około-

komorowych „czapeczek” w okolicy rogów czołowych i potylicznych komór bocznych oraz „wstążek” wzdłuż komór bocznych; b) okrągłych zmian ogniskowych w głębokich warstwach ośrodka półowalnego; c) dużych, zlewających się lub rozlanych zmian podkorowych. Badania patologiczne wykazały, że różne lokalizacyjnie zmiany różnią się też w badaniu mikroskopowym. Zmiany okołokomorowe związane są ze zwyrodnieniem wodniczkowym i gliozą. Przypuszcza się, że są one wtórne do przecieku płynu mózgowo-rdzeniowego do obszarów okołokomorowych, do którego dochodzi w wyniku przerwania wyściółki komór w przebiegu różnych procesów patologicznych. Zmiany podkorowe oraz w ośrodku półowalnym zlokalizowane w zakresie unaczynienia gałęzi środkowych tętnicy środkowej mózgu oraz na pograniczu podkorowych obszarów unaczynienia, są pochodzenia niedokrwienne. W badaniu patologicznym cechują je zmiany typowe dla zawału (tj. ubytek mieliny, wakuolizacja, reaktywna gliozą) [139]. W obydwóch typach WML w małych naczyniach mózgowych obserwuje się mniej lub bardziej nasilone zmiany (sklerolipohialinozę), podobne do tych, jakie stwierdza się w zawałach lakunarnych [73]. Yao i wsp. [167] obserwowali u osób bez otępienia i z WML w badaniu pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej mózgu, niski przepływ i zwiększony pobór tlenu w zmienionych obszarach, zaś u osób z WML i otępieniem - zwiększony przepływ krwi przy normalnym poborze tlenu. Wyniki tego badania wskazują, że otępienie związane z WML może być konsekwencją nie tylko lokalizacji WML ale również upośledzenia metabolizmu w uszkodzonej istocie białej mózgu. Pomimo licznych badań, nie jest jednoznacznie określony wpływ WML na sprawność poznawczą. Zmiany okołokomorowe, szczególnie o niewielkim nasileniu, mogą wcale nie wpływać na sprawność poznawczą. Zmiany o lokalizacji głębokiej i podkorowej mogą doprowadzać do deficytów poznawczych w wyniku przerwania międzykorowych lub korowo-podkorowych połączeń pomiędzy obszarami asocjacyjnymi lub pomiędzy obszarami korowymi a jądrami podkorowymi.

Przypuszcza się, że stopień nasilenia objawów może zależeć także od zasięgu zmian w istocie białej mózgu i ilości uszkodzonych szlaków asocjacyjnych. Objętość WML, powyżej której dochodzi do klinicznej manifestacji otępienia, nie jest znana. De Carli i wsp. [32] uważają, że stopień nasilenia zmian idzie w parze ze stopniem zaburzeń funkcji poznawczych, zaś Boone i wsp. [19], że objętość WML musi przekraczać 10 cm³ żeby doszło do klinicznej manifestacji otępienia.

Wykazano, że izolowana obecność WML wiąże się z niewielkimi zaburzeniami poznawczymi głównie w zakresie pamięci, uwagi, funkcji wykonawczych [21] oraz zaburzeniami emocjonalno-behawioralnymi [150]. Objawy te są charakterystyczne dla przerwania szlaków podkorowo-czołowych. Sabri i wsp. [140], prowadząc obserwacje chorych, u których zmianom w istocie białej towarzyszyły udary lakunarne wykazali, że obniżenie sprawności intelektualnej nie wiązało się ani z obecnością wystąpienia udaru lakunarnego ani ze stopniem nasilenia WML, ale ze stopniem hipoperfuzji i hipometabolizmu w istocie białej mózgu. Wen i wsp. [163] oraz Leys i wsp. [124] uważają, że zmiany w istocie białej mózgu są współodpowiedzialne za obniżenie sprawności intelektualnej po udarze. Udar powoduje zaburzenia poznawcze w wyniku przerwania połączeń korowo-korowych, czołowo-podkorowych i/lub połączeń w obrębie układu limbicznego [30, 86]. Klinicznie manifestuje się to głównie zaburzeniami funkcji wykonawczych, pamięci oraz zaburzeniami językowymi o typie afazji [52, 115, 160]. Wystąpienie udaru przy obecności WML, które powodują zmniejszenie rezerwy poznawczej, doprowadza do ujawnienia się otępienia. Progresja objawów może być nagła lub powoli postępująca, a często mieszana [108]. Tatemichi i wsp. [156] wykazali, że WML są niezależnym czynnikiem ryzyka dla PSD. Również ryzyko śmierci, nawrotu udaru, rozwoju otępienia i zależności od osób drugich po pierwszym udarze lakunarnym jest większe przy współwystępowaniu zmian w istocie białej mózgu [71].

1.2. Otępienie poudarowe

Udar mózgu, podobnie jak otępienie, jest częstą chorobą osób w wieku podeszłym. Udar zwiększa ryzyko otępienia, a otępienie jest czynnikiem ryzyka udaru. Wiele badań wykazało, że otępienie jest kilka razy częstsze u chorych z udarem w wywiadzie w porównaniu do grupy kontrolnej [137]. Największą zapadalność na otępienie obserwuje się w najbliższych miesiącach po wystąpieniu udaru, ale ryzyko rozwoju otępienia pozostaje podwyższone jeszcze wiele lat od jego wystąpienia. Otępienie, które rozwija się po przebyciu udaru mózgu, zwane otępieniem poudarowym (PSD), to każdy rodzaj otępienia ujawniający się po udarze niezależnie od jego prawdopodobnej przyczyny [124]. Otępienie naczyniopochodne nie jest synonimem otępienia poudarowego, a jedynie jedną z jego możliwych przyczyn i odpowiada tylko za część przypadków otępienia stwierdzanego po udarze mózgu. Część chorych z PSD charakteryzuje się stopniowym rozwojem objawów otępiennych, co sugeruje podłoże zwyrodnieniowe otępienia. Wzajemny związek PSD i AD w dalszym ciągu pozostaje niejasny. Rosnie ilość doniesień dotyczących licznych, dobrze poznanych czynników ryzyka miażdżycy i udaru, które stwierdza się także u osób z otępieniem zwyrodnieniowym. Wśród nich wymienia się między innymi: starszy wiek, hipercholesterolemię, nadciśnienie tętnicze, palenie papierosów, migotanie przedsionków, cukrzycę, polimorfizm genu APOE [118]. Dane z badań epidemiologicznych dostarczają dowodów na wzajemny związek tych patologii. Kokmen i wsp. [84] w okresie 25 letniej obserwacji wykazali 50% wzrost liczby przypadków AD w pierwszym roku po udarze mózgu w porównaniu do osób bez udaru. Również w badaniach autopsyjnych obserwowano częste, współwystępowanie zmian zwyrodnieniowych, charakterystycznych dla AD oraz zmian naczyniowych mózgu [75, 161]. Kobiety, u których w badaniu autopsyjnym współwystępowały zmiany naczyniowe (głównie zawały lakunarne w zwojach podstawy i wzgórzu) i zmiany stwierdzone w przebiegu AD, miały większe nasilenie zaburzeń funkcji poznawczych i częściej rozpoznano u nich za życia otępienie, niż u kobiet, u których w badaniu autopsyjnym uwidoczniono jedynie zmiany obecne w przebiegu AD [146]. Badacze z *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer Disease* (CEDAR) ustalili, że obecność zmian udarowych w mózgu u chorych z AD związana była z większym nasileniem ciężkości otępienia i gorszym wykonywaniem

zadań w czasie badania funkcji poznawczych [69]. W dużym, wieloośrodkowym badaniu populacyjnym, patologia charakterystyczna dla AD występowała częściej niż zmiany naczyniowe, ale u większości badanych obserwowano współwystępowanie tych patologii. Zmiany naczyniowe w obrębie kory mózgu oraz w obszarach podkorowych występowały znamienne częściej u osób z otępieniem w porównaniu z osobami bez otępienia. Osoby z AD i z towarzyszącymi niewielkimi zmianami naczyniowymi w postaci mikrozawałów w obrębie kory, lakunarnych zawałów podkorowych, zmian w istocie białej, drobnych krwotoków oraz zawałów korowo-podkorowych, miały znamienne częściej nadciśnienie tętnicze lub udar niedokrwienny w wywiadzie, w porównaniu do osób, u których występowały tylko zmiany zwyrodnieniowe [74]. Coraz częściej podzielany jest pogląd, że „czysta” AD i „czyste” VaD leżą na przeciwnych końcach jednego kontinuum, a osoby, u których obserwuje się współwystępowanie obydwu tych patologii stanowią dużą i ważną klinicznie populację [138].

1.2.1. Rozpowszechnienie otępienia poudarowego

Doniesienia z prowadzonych badań klinicznych nad częstością PSD, cechuje bardzo duża rozpiętość otrzymanych wyników. Po 3 miesiącach od udaru niedokrwiennego ocenia się ją na od 6% [130] do 31,8% [128]. Tak duża rozpiętość wyników jest m. in. rezultatem przyjmowania przez autorów publikacji różnych kryteriów diagnostycznych dla otępienia. Jak bardzo wybór kryteriów diagnostycznych wpływa na uzyskane wyniki pokazali Pohjasvaara i wsp. [133] dokonując oceny tej samej grupy chorych pod kątem częstości otępienia w trzy miesiące po udarze. W zależności od przyjętych kryteriów diagnostycznych, częstość ta wahała się od 6,0% wg klasyfikacji ICD-10, przez 18,4% wg klasyfikacji DSM-IV, 20,0% wg klasyfikacji DSM-III-R, 21,1% wg kryteriów National Institute of Neurological Disorders and Stroke Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN), aż do 25,5% wg klasyfikacji DSM-III.

Innym czynnikiem, wpływającym na tak dużą rozbieżność wyników, jest obecność otępienia przedudarowego (Pre-SD). W dotychczas opublikowanych badaniach częstość Pre-SD ocenia się na od 9,2% do 16,3% [129]. Duża rozpiętość wyników, jakie uzyskano również w przypadku Pre-SD, jest konsekwencją różnic w zakresie metod, za pomocą których dokonywano jego oceny w ośrodkach, z których pochodzą

publikacje. Otępienie przed-udarowe stwierdzano tylko na podstawie danych z wywiadu od rodziny lub lekarza rodzinnego bądź w oparciu o różne, wystandaryzowane lub nie, kwestionariuszowe metody oceny. Często jednak nie przeprowadzano takiej oceny w ogóle, przez co częstość PSD była sztucznie zawyżana przez osoby z otępieniem obecnym już w momencie przyjęcia do szpitala. Identyfikowanie osób z Pre-SD ma bardzo duże znaczenie, ponieważ, jak wykazano, osoby te mają cięższy przebieg udaru oraz większe ryzyko zgonu w czasie pobytu w szpitalu [8]. Obniżenie sprawności intelektualnej przed udarem, o nasileniu nie pozwalającym na rozpoznanie otępienia, jest również czynnikiem ryzyka progresji tych zaburzeń w kierunku pełnoobjawowego zespołu otępiennego [65]. Wśród czynników wpływających na dużą rozpiętość wyników dotyczących częstości PSD wymienić można również dużą heterogenność badanych grup w różnych ośrodkach, wynikającą z faktu prowadzenia badań na różnych etnicznie populacjach, w różnych grupach wiekowych, z różnym rodzajem udaru, jak również, o czym już wspomniano, stosowania różnych kryteriów diagnostycznych nie tylko dla samego otępienia, ale również dla np. nadciśnienia tętniczego czy cukrzycy.

Określenie czynników ryzyka Pre-SD jest również bardzo istotne ze względu na prewencję jego wystąpienia. Przeprowadzono do tej pory jedynie trzy badania [10, 67, 129], których celem było określenie czynników ryzyka dla Pre-SD, a tylko w dwóch z nich ocenę Pre-SD prowadzono w ostrym okresie udaru [10, 67]. Wśród niezależnych czynników ryzyka dla Pre-SD wymienia się: płeć żeńską [10, 67], niższe wykształcenie [10, 129], udar niedokrwienny w wywiadzie [10, 129], pozytywny wywiad w kierunku otępienia w rodzinie [67], zanik mózgu [10, 67, 129], obecność leukoarajozji [122], oraz zanik środkowej części płata skroniowego [67, 129] stwierdzone w badaniu neuroobrazowym.

Prac oceniających występowanie PSD rok po udarze jest bardzo niewiele. Inzitari i wsp. [72] oceniają ją na 16,8%, po wcześniejszym wykluczeniu z analizy osób z otępieniem przy przyjęciu do szpitala, Henon i wsp. [65] na 21,4%. Tatemichi i wsp. [156], po wykluczeniu osób z otępieniem 3 miesiące po udarze, u 17,9% badanych zdiagnozowali otępienie po roku od zachorowania. Altieri i wsp. [5], po wykluczeniu osób z otępieniem 6 miesięcy po udarze, ocenili częstość PSD po 12 miesiącach od zachorowania na 6,3%. Rasquin i wsp. [134] donieśli, że ilość przypadków otępienia rok po udarze w badanej grupie wynosiła 12,2 %, co w aspekcie innych badań wydaje się znacznie zaniżonym wynikiem, szczególnie że

badacze ci wykryli tylko 2 przypadki Pre-SD w grupie 592 osób włączonych początkowo do badania.

W długoterminowych badaniach obserwacyjnych u chorych po przebytych udarach mózgu, częstość otępienia PSD ocenia się na 32% po 5 latach od zachorowania [20]. W badaniu *Stroke Data Bank* prawdopodobieństwo rozwoju otępienia po roku od udaru wyniosło 5,4% u osób powyżej 60 roku życia oraz 10,4% u osób powyżej 90 roku życia [154]. Wśród osób z udarem lakunarnym 23,1% badanych było otępiałych po 4 latach obserwacji. Jest to od 4 do 12 razy więcej w porównaniu do populacji osób bez udaru mózgu [94]. Jedyne przeprowadzone do tej pory 25-letnie badanie populacyjne, dotyczące rozwoju otępienia u chorych z udarem, pokazało, że zapadalność skumulowana rośnie z 7% po roku do 28% po 25 latach. Po uwzględnieniu standaryzowanego współczynnika śmiertelności ryzyko otępienia po udarze wyniosło 8,8 po roku od udaru i zmniejszyło się do 2.0 pod koniec okresu obserwacji. Zapadalność na AD była dwa razy większa w grupie chorych z udarem w porównaniu do osób, które nie przebyły udaru mózgu [84], co sugeruje, że AD może ujawnić się wcześniej, jeżeli towarzyszy chorobie naczyniowej mózgu, a pogląd ten zdają się również potwierdzać badania neuropatologiczne z ostatnich lat [69, 84, 117].

1.2.2. Czynniki ryzyka otępienia poudarowego

Wiek jest jedynym czynnikiem ryzyka otępienia poudarowego, co do którego wszyscy badacze są zgodni [11, 55, 66, 134, 152]. Rola innych czynników: demograficznych, radiologicznych, klinicznych lub związanych z samym udarem, nie jest jednoznaczna. Odpowiada za to, wspomniana już wcześniej, duża heterogenność badanych populacji, jak również stosowanie różnych technik i kryteriów diagnostycznych dla otępienia i jego potencjalnych czynników ryzyka. Według różnych autorów na rozwój otępienia poudarowego mają wpływ również: rasa czarna [57, 111], niższe wykształcenie [55, 151], cukrzyca [24, 65, 84, 94], zaburzenia rytmu serca [11, 24, 111], przebyty wcześniej udar niedokrwienny mózgu [128], afazja oraz większy deficyt neurologiczny przy przyjęciu [24, 65], obniżenie sprawności intelektualnej przed udarem [11, 65], korowy zanik mózgu [84, 94], zmiany w istocie białej mózgu [156]. Rola nadciśnienia tętniczego, najważniejszego czynnika ryzyka udaru, nadal pozostaje niejasna. Wśród czynników ryzyka

związanych z samym udarem, wymienia się wielkość ogniska niedokrwiennego lub krwotocznego [36, 44, 157], liczbę starych ognisk niedokrwiennych i ich lokalizację [34, 65, 134], zawały lakunarne i zawał lewej półkuli mózgu [156], rozległy zawał w zakresie tętnicy środkowej mózgu, większą średnią objętość ogniska naczyniowego mierzonego w obrazie TK [24], oraz obecność i objętości około-ogniskowych zmian niedokrwiennych [23]. Objętość krytyczna utraconej tkanki mózgowej, powyżej której dochodzi do klinicznej manifestacji otępienia, nie jest znana.

1.2.3. Rokowanie w przebiegu otępienie poudarowego

Przeżywalność osób z otępieniem poudarowym jest zmniejszona w porównaniu do osób bez otępienia [12, 155]. Jak pokazują badania, po 16 miesiącach od udaru skumulowana przeżywalność wynosi 20,4% u chorych z otępieniem po udarze oraz 72,6% u chorych bez PSD. Po 22 miesiącach od udaru, przeżywalność ta wynosi odpowiednio 58,3% oraz 95,4% [12]. Skumulowana pięcioletnia przeżywalność wynosi 39% u osób z PSD w porównaniu do 75% u osób bez otępienia [155]. Siedemdziesiąt procent osób, u których rozpoznano VaD, umiera w ciągu 5 lat od postawienia rozpoznania choroby [1].

Wykazano również, że obecność otępienia 3 miesiące po udarze wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nawrotu udaru [112]. W prognozie długoterminowej ryzyko nawrotu udaru jest większe u osób z otępieniem w porównaniu do osób bez otępienia i waha się od 2,71 (95% CI 1,36-5,42) do 3,11 (95% CI 1,79-5,41) [142].

2. Założenia i cel pracy

Podsumowując dotychczasową wiedzę na temat otępienia po udarze mózgu można stwierdzić, że:

- Częstość otępienia poudarowego oceniana jest bardzo różnie; podaje się, że od 6% do 31,8% osób, które przeżyły udar mózgu spełnia kryteria otępienia 3 miesiące od zachorowania. Przyczyną tych różnic jest m. in. stosowanie różnych kryteriów i metod diagnostycznych otępienia. Wiele badań oceniających częstość otępienia po udarze nie brało pod uwagę Pre-SD. W populacjach zachodnioeuropejskich ocenia się, że 9,2% - 16,3% chorych jest otępiła już w momencie przyjęcia do szpitala z powodu udaru. Jak dotąd, brak jest danych dotyczących częstości otępienia, zarówno przed- jak i poudarowego, wśród osób hospitalizowanych z powodu udaru w Polsce.
- Badania obserwacyjne po przebytym udarze wskazują, że najwięcej przypadków PSD stwierdza się w ciągu pierwszych miesięcy od zachorowania. Zapadalność na tę formę otępienia maleje w miarę upływu czasu, jednak w porównaniu do populacji osób, które nie przeżyły udaru, jest większa. Brak jest podobnych obserwacji w populacji polskiej.
- W dotychczas przeprowadzonych badaniach czynniki ryzyka otępienia przed udarem różniły się od czynników otępienia po udarze. W pierwszych pracach dotyczących tego tematu wysuwano przypuszczenia, że Pre-SD związane jest raczej z procesem zwyrodnieniowym, natomiast otępienie rozpoznawane po udarze mózgu z procesem naczyniowym. Jednak coraz większa liczba doniesień wskazuje na obecność wspólnych patomechanizmów leżących u podłoża procesów zwyrodnieniowych i naczyniowych. Nie można wykluczyć, że niejednoznaczne wyniki dotyczące czynników ryzyka dla otępienia PSD i Pre-SD związane są raczej ze stosowaniem różnych metodologii, a nie z odmiennym patomechanizmem stwierdzanych przypadków otępienia.
- U osób z otępieniem stwierdza się większe ryzyko zgonu w czasie pobytu w szpitalu oraz cięższy przebieg udaru w porównaniu do osób bez otępienia. Ryzyko zgonu chorych po udarze mózgu jest większe u osób z otępieniem w porównaniu do osób bez otępienia, zarówno w prognozie krótko- jak i długo terminowej.

Na podstawie przedstawionej wyżej dotychczasowej wiedzy na temat otępienia przed- i poudarowego zaplanowano badanie w populacji osób hospitalizowanych z powodu udaru w Oddziale Udarowym Kliniki Neurologii w Krakowie, którego głównymi celami było:

- Określenie częstości otępienia przedudarowego i jego czynników ryzyka.
- Określenie częstości otępienia 3 miesiące po udarze mózgu i jego czynników ryzyka.
- Określenie częstości otępienia 12 miesięcy po udarze mózgu i jego czynników ryzyka.
- Ocena wpływu otępienia przed- i poudarowego na ryzyko zgonu po 3 i 12 miesiącach od zachorowania.

Dla realizacji tych celów wykonano następujące zadania badawcze:

1. Przeprowadzenie wywiadu kwestionariuszowego z opiekunem chorego do 48 godzin od wystąpienia u niego udaru, w celu oceny zaburzeń funkcji poznawczych w okresie poprzedzającym przyjęcie chorego do szpitala.
2. Ocena czynników ryzyka otępienia przed- i poudarowego w oparciu o dane zebrane w okresie hospitalizacji.
3. Ocena częstości otępienia poudarowego 3 miesiące po udarze mózgu na podstawie badania funkcji poznawczych w czasie wizyty kontrolnej lub za pomocą IQCODE uzyskanego od opiekuna chorego, który nie zgłosił się na badanie kontrolne.
4. Ocena częstości otępienia 12 miesięcy po udarze mózgu na podstawie badania funkcji poznawczych w czasie wizyty kontrolnej lub za pomocą IQCODE uzyskanego od opiekuna chorego, który nie zgłosił się na badanie kontrolne.

3. Materiały i Metody

3.1. Materiały

Do badania włączono kolejnych chorych przyjętych do Oddziału Udarowego Kliniki Neurologii Szpitala Uniwersyteckiego CMUJ w Krakowie pomiędzy 1. stycznia 2001 a 30. marca 2002 roku z udarem niedokrwiennym lub krwotocznym.

Kryteria włączenia chorych do badania były następujące:

- Udar definiowany według kryteriów WHO [62]
- Wykonanie badania TK głowy w ostrym okresie udaru; na podstawie tego badania udar klasyfikowano jako udar niedokrwienny lub krwotok śródmózgowi.

Kryteria wyłączenia obejmowały:

- Wiek poniżej 40. roku życia
- Ostateczne rozpoznanie przejściowego niedokrwienia mózgu
- Obecność krwawienia podpajęczynówkowego
- Udar w przebiegu innej pierwotnej zmiany w mózgu (np. guz, uraz)
- Przeniesienie chorego z innego szpitala
- Brak możliwości uzyskania wiarygodnych informacji o chorym od jego opiekuna.

Oprócz standardowej dokumentacji medycznej, wszyscy włączani do badania chorzy, mieli założoną także dodatkową – Udarową Historię Choroby, zawierającą dokładne dane dotyczące stanu ogólnego i neurologicznego, czynników ryzyka i ewentualnych powikłań w okresie hospitalizacji oraz dane radiologiczne. Po wypisie z Oddziału Udarowego chorzy objęci byli programem dalszego leczenia i wtórnej profilaktyki udaru, w ramach którego poddawani byli badaniom kontrolnym po trzech i dwunastu miesiącach od zachorowania.

3.2. Metody

3.2.1. Ogólny plan badania

Po przyjęciu chorego na oddział zbierano od jego opiekuna informacje dotyczące zaburzeń funkcji poznawczych przed zachorowaniem za pomocą IQCODE. Ponadto zbierano informacje dotyczące: czynników demograficznych, chorób przewlekłych, z powodu których osoby badane pozostawały w leczeniu, naczyniowych czynników ryzyka, wyników badań laboratoryjnych z pierwszej doby pobytu w oddziale. W tym okresie wykonywano również badanie TK głowy oraz przeprowadzano wywiad z opiekunem chorego. Po 3. i 12. miesiącu od udaru u chorych objętych badaniem wykonywano badanie funkcji poznawczych w czasie wizyty kontrolnej w szpitalu. Jeżeli osoba włączona do badania nie zgłosiła się na badanie kontrolne kontaktowano się z jej opiekunem i od niego uzyskiwano informacje dotyczące ewentualnego zgonu oraz zaburzeń funkcji poznawczych chorego, za pomocą IQCODE.

3.2.2. Ocena naczyniowych czynników ryzyka

Nadciśnienie tętnicze było rozpoznawane, jeżeli chory otrzymywał leki przeciwnadciśnieniowe przed udarem lub jeżeli odnotowano ≥ 2 pomiarów ciśnienia tętniczego powyżej 140 (dla ciśnienia skurczowego) i/lub ≥ 90 mmHg (dla ciśnienia rozkurczowego) w dokumentacji medycznej lub podwyższone wartości ciśnień były obserwowane w czasie pobytu w szpitalu po okresie ostrej fazy udaru. Rozpoznanie cukrzycy stawiano, jeżeli chory miał rozpoznaną cukrzycę w dokumentacji medycznej lub był leczony doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi bądź insuliną lub jeżeli u chorego po okresie ostrej fazy udaru obserwowano objawy cukrzycy w czasie pobytu w szpitalu i odnotowano glikemię $>11,1$ mmol/l lub jeżeli pomiar glikemii na czczo wynosił $> 7,0$ mmol/l lub zawierał się w granicach 6,1-7,0 mmol/l, a wynik testu obciążenia glukozą po 2 godzinach wynosił $>11,1$ mmol/l [116]. Hipercholesterolemię stwierdzano, jeżeli poziom cholesterolu całkowitego w surowicy wynosił > 200 mg/dl lub jeżeli chory zażywał leki hipolipemizujące. Otyłość określano jako wskaźnik masy ciała >30 kg/m². Za palącą uznawano osobę, która paliła papierosy do 5 lat wstecz przed udarem. Przejściowe niedokrwienie mózgu definiowano jako epizod

ogniskowych zaburzeń neurologicznych, które wycofały się całkowicie przed upływem 24 godzin.

3.2.3. Badania laboratoryjne

Zbierano dane dotyczące wyników laboratoryjnych otrzymanych w pierwszej dobie hospitalizacji u chorych objętych badaniem. Analizie poddano następujące dane: poziom hemoglobiny, odczyn Biernackiego po godzinie, hematokryt, liczbę płytek i leukocytów, stężenie kreatyniny, glukozy, albumin, gammaglobulin, fibrynogenu oraz cholesterolu i jego frakcji we krwi.

3.2.4. Ocena nasilenia deficytu neurologicznego przy przyjęciu do szpitala i stopnia niepełnosprawności przy wypisie

Deficyt neurologiczny oceniano za pomocą Skandynawskiej Skali Udarowej (SSS) [93] przy przyjęciu do szpitala. W sposób ilościowy wyraża ona nasilenie deficytu neurologicznego, uwzględniając stan przytomności, orientację, skojarzone ruchy gałek ocznych, mowę, siłę mięśni twarzy i kończyn oraz sprawność chodu. Ma zakres od 0 do 58 punktów; deficyt neurologiczny jest tym większy, im niższa jest uzyskiwana liczba punktów. Poziom niepełnosprawności przy wypisie oceniano za pomocą Wskaźnika Barthel (BI) [100] oraz zmodyfikowanej Skali Rankina (RS) [159] przy wypisie ze szpitala. Skala ta w sposób ilościowy wyraża stopień niepełnosprawności chorego. Ma zakres od 0 do 5 punktów, gdzie 0 oznacza brak objawów udaru mózgu, 5 - ciężkie inwalidztwo. Wskaźnik Bartel również w sposób ilościowy wyraża stopień niepełnosprawności chorego. Ma zakres od 0 do 100 punktów i uwzględnia takie codzienne czynności życiowe, jak: wykonywanie prostych zabiegów pielęgnacyjnych, korzystanie z ubikacji, kontrola zwieraczy, jedzenie, przenoszenie się z łóżka na fotel, chód, ubieranie się, chodzenie po schodach, kąpiel. Im mniejsza liczba punktów, tym większy jest poziom niepełnosprawności.

3.2.5. Ocena rodzaju zespołu udarowego

W oparciu o oksfordzką kliniczną klasyfikację zespołów udarowych „*The Oxfordshire Community Stroke Project*” [9] wyodrębniono chorych z udarem w zakresie całego obszaru przedniego kręgu (TACI), udarem w zakresie części przedniego kręgu unaczynienia (PACI), udarem zatokowatym (LACI), udarem z obszaru tylnego kręgu unaczynienia (POCI).

3.2.6. Badanie tomografii komputerowej głowy

W celu potwierdzenia klinicznego rozpoznania udaru u każdego chorego wykonano badanie TK głowy do 24 godzin od przyjęcia do szpitala. Na podstawie tego badania klasyfikowano udar jako niedokrwienny lub krwotoczny. Ponadto oceniano nasilenie zaniku mózgu według klasyfikacji półilościowej Leysa i wsp. [90] i kwalifikowano jako: brak = 0, niewielki = 1, umiarkowany = 2, duży = 3. Oceniano również obecność leukoarajozji i obrzęku mózgu (tak, nie) oraz liczbę „starych” ognisk niedokrwiennych, które określano jako widoczne w obrazach TK zmiany pozawałowe nie związane z aktualnym udarem, niezależnie od tego czy wcześniej manifestowały się on klinicznie udarem czy nie.

3.2.7. Ocena otępienia przedudarowego

Oceny Pre-SD dokonywano do 48 godzin od przyjęcia do szpitala za pomocą polskiej wersji IQCODE [79] (Tekst Kwestionariusza zamieszczony został w Aneksie). Za osoby z Pre-SD uznawano chorych, którzy uzyskali wynik ≥ 104 punktów w IQCODE [78].

„Kwestionariusz dotyczący sprawności intelektualnej u osób starszych” to 26-punktowy, ustrukturyzowany wywiad, w którym oceniający – członek rodziny lub przyjaciel mający stały kontakt z ocenianym – ma za zadanie porównać obecną sprawność funkcji poznawczych badanego ze stanem sprzed 10 lat (okres 10 lat został wybrany jako punkt odcięcia, ponieważ dane epidemiologiczne wykazują, że czas od momentu ujawnienia się otępienia do śmierci jest zwykle krótszy) [79]. Na każde pytanie kwestionariusza można odpowiedzieć, wybierając spośród pięciu identycznych dla każdego pytania odpowiedzi o wartości punktowej od 1 do 5. Wynik, jaki może uzyskać oceniany, mieści się w przedziale od 26 do 130 punktów.

Przeprowadzone do tej pory badania z użyciem IQCODE w różnych wersjach językowych, dotyczące diagnozy otępienia o różnej etiologii, wykazały przydatność tego narzędzia zarówno do oceny sprawności poznawczej w ogólnej populacji, jak i w badaniach klinicznych dotyczących różnych jednostek chorobowych. Istnieją również dowody potwierdzające skuteczność IQCODE jako metody przesiewowej w kierunku oceny otępienia niezależnie od jego etiologii i stopnia nasilenia. Czułość i swoistość kwestionariusza są różne w zależności od przyjętego punktu odcięcia. Najlepszą równowagę uzyskuje się dla wyniku IQCODE ≥ 104 punktów. Czułość i swoistość dla tego punktu odcięcia wynoszą odpowiednio 88% i 92,7% [78]. Najczęściej używanym

narzędziem w diagnostyce przesiewowej w kierunku otępienia jest Krótka Skala Oceny Funkcji Poznawczych (MMSE) [50]. Jako punkt odcięcia dla diagnozy otępienia za pomocą tej skali przyjmuje się przeważnie 23 punkty na 30 możliwych do uzyskania. Czułość i swoistość MMSE dla wyniku 23 punkty ocenia się odpowiednio na 75% i 82,3% [85]. Na wynik uzyskany w MMSE przez badanego wpływa poziom wykształcenia, wiek oraz ogólna sprawność fizyczna, natomiast na wynik uzyskany w IQCODE nie wpływa wcześniejszy poziom inteligencji, ogólna stopień wykształcenia, sprawność fizyczna, wiek czy pozycja socjalno-ekonomiczna [78, 81, 109], gdyż IQCODE mierzy nie sam poziom sprawności poznawczej, ale jego ewentualną zmianę [79].

Opisano dobrą korelację wyników w IQCODE z wynikami baterii testów neuropsychologicznych wynoszącą od 0,2 do 0,4 w zależności od zastosowanego testu. Najwyższą korelację zanotowano dla odtwarzania historii ($r=0,42$), rozpoznawania słów ($r=0,44$) i czasu reakcji ($r=0,40$) [77]. Wynik IQCODE wysoko koreluje z wynikiem MMSE ($r=0,74$) [65]. Korelacja pomiędzy wynikiem IQCODE a depresją i lękiem jest niska i wynosi odpowiednio $r=0,14$ i $r=0,10$ [77].

Kwestionariusz ten jest narzędziem użytecznym w różnych kulturach i w różnych wersjach językowych. Na potrzeby obecnego badania po uzyskaniu zgody autora kwestionariusza tłumacz dokonał przekładu pytań z języka angielskiego na język polski. Następnie kolejny tłumacz dokonał przekładu z języka polskiego na język angielski. Obydwie wersje kwestionariusza w języku angielskim zostały porównane; uzyskano wysoką zgodność tłumaczeń. Polska wersja kwestionariusza została następnie zamieszczona na stronie internetowej utworzonej przez autora IQCODE (<http://www.anu.edu.au/iqcode/>).

Największą zaletą IQCODE w aspekcie otępienia przedudarowego, które ocenia się w ostrej fazie udaru, jest możliwość wypełnienia go bez udziału chorego w okresie, kiedy dokładna diagnoza neuropsychologiczna jest najczęściej niemożliwa. Czas potrzebny do wypełnienia kwestionariusza to 5 - 10 minut. Warunkiem zastosowania tej metody jest obecność wiarygodnego, dobrze znającego chorego informatora. W badanym materiale tylko niecały 1% chorych z udarem przyjętych do szpitala w okresie rekrutacji nie miał wiarygodnego informatora.

3.2.8. Ocena otępienia po 3 i 12 miesiącach od zachorowania

Chorzy, którzy przeżyli, podczas wizyty kontrolnej po 3 i 12 miesiącach od udaru, poddani byli badaniu neurologicznemu i neuropsychologicznemu. W czasie badania neuropsychologicznego oceniano następujące funkcje poznawcze: funkcje wykonawcze (testy fluencji słownej: semantycznej i fonologicznej; podtesty wchodzące w skład baterii testów Mattisa (ang. *Mattis Dementia Rating Scale - MDRS*) [101], Test Łączenia Punktów wersja A i B (ang. *Trail Making Tests*) [135], orientację (podtesty z MMSE) [50], uwagę i koncentrację (test cyfr wprzód i wstyk oraz podtest z MMSE), rozumowanie (kalkulacje, krytycyzm, osąd, rozwiązywanie problemów arytmetycznych), zdolności konstrukcyjne i wzrokowo-przestrzenne (podtest z MDRS, podtest z MMSE, Test figury Reya (ang. *Rey-Osterrieth Complex Figure Test*) [91], pamięć werbalną (odtworzenie dowolne i z podpowiedzią, odtwarzanie natychmiastowe i po odroczeniu), pamięć niewerbalną (Test Figury Reya (ang. *Rey-Osterrieth Complex Figure Test*), zdolności językowe (powtarzanie, nazywanie, *Frenchay Aphasia Screening Test*) [41], prakcję (podtesty z MDRS, pantomima z fikcyjnym użyciem obiektów), gnozę (identyfikacja i nazywanie pokazanych przedmiotów), zdolność pisaną (podtesty z MDRS).

Rozpoznanie otępienia stawiano w oparciu o kryteria diagnostyczne DSM-IV [6]. U pacjentów z afazją do rozpoznania otępienia konieczne było stwierdzenie zaburzeń w zakresie pamięci niewerbalnej.

U osób, które nie mogły zgłosić się na wizytę kontrolną po 3 lub 12 miesiącach od udaru, rozpoznanie otępienia stawiano w oparciu o informacje uzyskane od opiekuna za pomocą IQCODE (za otępiąłych uznawano chorych, którzy uzyskali wynik ≥ 104 punktów w IQCODE).

Podczas wizyty kontrolnej opiekun osoby badanej był proszony o ponowne wypełnienie kwestionariusza IQCODE. Jeżeli opiekun był nieobecny podczas wizyty kontrolnej, kontaktowano się z nim telefonicznie i wtedy wypełniano kwestionariusz.

Wszyscy chorzy lub ich opiekunowie wyrazili zgodę na wzięcie udziału w badaniu.

3.2.9. Metody analizy statystycznej

Dane demograficzne, kliniczne, laboratoryjne oraz uzyskane za pomocą metod neuroobrazowania zostały poddane analizom statystycznym.

Ponieważ większość zmiennych ciągłych miała rozkład znacząco odbiegający od normalnego, użyto testu U Manna-Whitneya, a nie analizy wariancji. W wypadku zmiennych dychotomicznych i innych zmiennych nominalnych użyto testu chi-kwadrat. Dla zmiennych nominalnych zależnych liczących więcej niż 2 kategorie najpierw obliczono, czy jest ogólna zależność pomiędzy zmienną zależną i zmienną niezależną. Jeżeli zależności ogólne były istotne, to wykonywano serię dodatkowych analiz polegających na tym, że dla każdej z podkategorii zmiennych zależnych, określono za pomocą testu chi-kwadrat, czy jej proporcje są różne w poszczególnych kategoriach zmiennej niezależnej.

Wszystkie zmienne, które w analizach jednozmiennowych miały poziom istotności statystycznej (p) mniejszy od 0,1, zostały uwzględnione w wielorakich krokowych logistycznych analizach regresji, z krokową wsteczną metodą selekcji zmiennych, w celu wykrycia istotnych czynników ryzyka otępienia.

Przed wykonaniem regresji logistycznych, za pomocą korelacji r Pearsona sprawdzono, czy wśród zmiennych ciągłych i dychotomicznych nie występuje zjawisko współliniowości. Ponieważ zmienne BI i RS wysoko ze sobą korelowały do modelu nie włączono BI. Zmienne: wiek i płeć zostały włączone do analiz regresji, nawet jeżeli w analizie jednoczynnikowej nie uzyskały one poziomu istotności statystycznej. Ilorazy szans i 95-procentowe przedziały ufności (OR, 95% CI) zostały oszacowane na podstawie współczynników regresji. Przyjęto poziom istotności 0,05. Analizy wykonano za pomocą pakietu „SPSS” dla platformy Windows, wersja 10.0.

4. Wyniki

4.1. Częstość otępienia przed- i poudarowego

Pomiędzy pierwszym stycznia 2001 roku a trzydziestym marca 2002 roku do Oddziału Udarowego zostało przyjętych 292 pacjentów. Dwustu pięćdziesięciu (85,7%) spełniło kryteria włączenia do badania (średnia wieku: $67,5 \pm 11,8$ lat) z czego 54,8% stanowili mężczyźni. Trzydziestu dwóch (12,8%) chorych miało krwotok śródmózgowy, 218 (87,2%) udar niedokrwienny. Pięćdziesiąt czterech (21,6%) chorych (średnia wieku: $68,2 \pm 10,8$ lat) miało w wywiadzie przebyty wcześniej udar niedokrwienny mózgu.

Trzydziestu (12%) chorych z 250 zakwalifikowanych do badania zmarło w okresie pomiędzy zachorowaniem a wizytą kontrolną po 3 miesiącach, z tego 5 chorych z Pre-SD. U 144 (65,4%) chorych z pozostałych 220 wykonano badanie funkcji poznawczych podczas wizyty kontrolnej. U pozostałych 76 (34,5%) chorych, którzy nie zgłosili się do szpitala po 3 miesiącach od udaru, diagnozę otępienia stawiano w oparciu o wynik IQCODE uzyskany telefonicznie od opiekuna.

Dwudziestu jeden (9,5%) chorych z 220, którzy przeżyli do 3 miesiąca od udaru (w tym 5 z Pre-SD), zmarło w okresie pomiędzy wizytami kontrolnymi po 3 i 12 miesiącach, wśród nich 14 osób z otępieniem rozpoznany 3 miesiące po udarze. Sto trzydzieści trzy osoby z pozostałych 179 chorych zostało poddanych badaniu funkcji poznawczych. U pozostałych 48 chorych, którzy nie zgłosili się na badanie kontrolne po roku, diagnozę otępienia stawiano na podstawie wyniku w IQCODE uzyskanego telefonicznie od opiekuna. Chorzy oceniani za pomocą IQCODE nie różnili się statystycznie znamienne pod względem czynników demograficznych i klinicznych od chorych, u których wykonano badanie za pomocą testów neuropsychologicznych w czasie wizyty kontrolnej.

4.1.1. Częstość otępienia przedudarowego

Rozpoznanie Pre-SD postawiono u 30 (12,0%) chorych z 250 zakwalifikowanych do badania: 27 (12,4%) chorych z udarem niedokrwiennym i 3 (9,4%) chorych z udarem krwotocznym. U wszystkich chorych, u których rozpoznano otępienie przy przyjęciu do szpitala na podstawie wyniku uzyskanego w IQCODE, a

którzy przeżyli, potwierdzono diagnozę otępienia 3 miesiące po zachorowaniu w oparciu o badanie funkcji poznawczych. Chorzy z Pre-SD, którzy przeżyli, zostali wykluczeni z analiz dla otępienia 3 i 12 miesięcy po udarze.

4.1.2. Częstość otępienia 3 miesiące po udarze mózgu

U 69 (31,4%) chorych z 220 rozpoznano otępienie trzy miesiące po udarze: u 61 (31,3%) z udarem niedokrwiennym i u 8 (32,0%) z krwotokiem śródmózgowym. W tej grupie, u 25 chorych, którzy stanowili 11,3% badanej populacji po 3 miesiącach rozpoznano wcześniej Pre-SD (wynik IQCODE \geq 104 pkt.). Po wykluczeniu tych chorych z dalszych analiz dla otępienia 3 miesiące po udarze mózgu otępienie stwierdzono u 44 (22,6%) chorych: u 38 (22,1%) z udarem niedokrwiennym i u 6 (26,1%) z krwotokiem śródmózgowym. Po wykluczeniu z analizy chorych z udarem w wywiadzie, otępienie zdiagnozowano u 5 (23,8%) chorych z udarem krwotocznym i u 29 (26,1%) chorych z udarem niedokrwiennym.

4.1.3. Częstość otępienia 12 miesięcy po udarze mózgu

U 44 (24,6%) ze 179 chorych po 12 miesiącach od zachorowania stwierdzono otępienie poudarowe: u 37 (23,7%) z udarem niedokrwiennym i u 7 (30,4%) z krwotokiem śródmózgowym. U ośmiu (4,5%) chorych z tej grupy otępienie rozwinęło się pomiędzy 3 a 12 miesiącem od wystąpienia udaru.

4.2. *Czułość i swoistość polskiej wersji IQCODE*

U 144 chorych którzy zgłosili się na badania kontrolne po 3 miesiącach, rozpoznanie otępienia stawiano w oparciu o badanie neuropsychologiczne. Za pomocą IQCODE zbierano również informacje o chorych od opiekunów. Do rozpoznania otępienia stosowano kryteria diagnostyczne klasyfikacji DSM IV [6]. Sześć osób, które uznano za otępiałe na podstawie wyniku uzyskanego w IQCODE (IQCODE \geq 104 pkt.) po 3 miesiącach, nie spełniało kryteriów rozpoznania otępienia na podstawie badania neuropsychologicznego. Osoby te cechowało obniżenie sprawności intelektualnej, ale w stopniu nasilenia nie spełniającym kryteriów rozpoznania otępienia według DSM IV. Ponadto 6 pacjentów, u których nie

rozpoznano otępienia w oparciu o wynik IQCODE (IQCODE < 104 pkt.), spełniało kryteria rozpoznania otępienia w badaniu neuropsychologicznym. Analizując te dane, obliczono czułość i swoistość polskiej wersji kwestionariusza, które wynosiły odpowiednio 85% i 94%.

4.3. Czynniki ryzyka dla otępienia przedudarowego

Dane demograficzne chorych z Pre-SD i bez otępienia przy przyjęciu do szpitala przedstawia Tabela 1.

Chorzy z Pre-SD byli znamienne starsi od chorych bez Pre-SD. Chorzy ci byli częściej płci żeńskiej, oraz częściej mieli wykształcenie podstawowe, jednak różnice te nie były znamienne statystycznie.

Tabela 1. Dane demograficzne chorych z Pre-SD i bez otępienia przy przyjęciu do szpitala.

	Chorzy bez otępienia (n=220)	Chorzy z otępieniem (n=30)	p
Średni wiek (lata) (\pm SD)	66,5 (\pm 11,0)	73,2 (\pm 12,8)	,003 ²
Płeć męska	125 (56,8%)	12 (40,0%)	,083*
Wykształcenie			,118*
podstawowe	96 (43,6%)	18 (60,0%)	
inne ¹	124 (56,4%)	12 (40,0%)	

* Test chi-kwadrat

¹ Zawodowe, średnie, wyższe

² Test U Manna-Whitneya

Tabela 2 przedstawia naczyniowe czynniki ryzyka pacjentów z Pre-SD i bez otępienia przy przyjęciu do szpitala.

Chorzy z Pre-SD znamienne częściej chorowali na chorobę niedokrwienną serca, cukrzycę oraz częściej przebyli wcześniej udar niedokrwienny niż chorzy bez otępienia. Większość pozostałych naczyniowych czynników ryzyka (tj. nadciśnienie tętnicze, migotanie przedsionków, przejściowe niedokrwienie mózgu w wywiadzie)

również częściej występowała u chorych z Pre-SD, jednak różnice te nie uzyskały znamienności statystycznej.

Tabela 2. Naczyniowe czynniki ryzyka chorych z Pre-SD i bez otępienia przy przyjęciu do szpitala.

	Chorzy bez otępienia (N=220)	Chorzy z otępieniem (N=30)	p
Nadciśnienie tętnicze	168 (76,4%)	25 (83,3%)	,393*
Choroba niedokrwienna serca	120 (54,5%)	24 (80,0%)	,008*
Zawał mięśnia sercowego	34 (15,5%)	3 (10,0%)	,430*
Migotanie przedsionków	39 (17,7%)	8 (26,7%)	,240*
Udar mózgu w wywiadzie	37 (16,8%)	13 (43,3%)	,002*
Cukrzyca	46 (20,9%)	15 (50,0%)	,001*
Nikotyzm	69 (31,4%)	9 (30,0%)	,880*
Otyłość	60 (27,3%)	8 (26,7%)	,994*
Przejściowe niedokrwienie mózgu w wywiadzie	15 (6,8%)	4 (13,3%)	,207*
Migrena	8 (3,6%)	0 (0,0%)	,228*

*Test chi-kwadrat

Tabela 3 przedstawia kliniczne i radiologiczne czynniki związane z udarem u chorych z Pre-SD i bez otępienia przy przyjęciu do szpitala.

Chorzy z Pre-SD mieli statystycznie znamienne częściej duży zanik mózgu oraz rzadziej brak zaniku, a także większą średnią liczbę starych ognisk niedokrwiennych w badaniu TK w porównaniu do chorych bez otępienia. Leukoarajoza oraz udar w zakresie przedniego kręgu unaczynienia częściej występowały u chorych z Pre-SD, jednak różnice te nie uzyskały znamienności statystycznej. Chorzy z Pre-SD mieli statystycznie znamienne większy deficyt neurologiczny przy przyjęciu oraz większy poziom niepełnosprawności przy wypisie ze szpitala w porównaniu do chorych bez otępienia. Wskaźnik Bartel i RS oraz wyniki uzyskane w SSS zamieszczono w Tabeli 3, ponieważ są to ważne zmienne dotyczące otępienia. Nie zostały one jednak włączone do analizy regresji logistycznej, ponieważ nie mogą być traktowane jako czynniki ryzyka Pre-SD.

Tabela 3. Kliniczne i radiologiczne czynniki związane z udarem u chorych z Pre-SD i z otępieniem przy przyjęciu do szpitala.

	Chorzy bez otępienia (n=220)	Chorzy z otępieniem (n=30)	p
Udar niedokrwienny	191 (86,8%)	27 (90,0%)	,405*
Zakres unaczynienia			,272*
Przedni krąg unaczynienia	150 (80,6%)	25 (89,3%)	
Tyłny krąg unaczynienia	36 (19,4%)	3 (10,7%)	
Klasyfikacja zespołów udarowych			,269*
TACI	23 (12,0%)	5 (18,5%)	
PACI	109 (57,1%)	17 (63,0%)	
LACI	24 (12,8%)	3 (11,1%)	
POCI	35 (18,3%)	2 (7,4%)	
Średni wynik w SSS przy przyjęciu (\pm SD)	45,5 (\pm 15,5)	36,9 (\pm 18,0)	,003 ¹
Wynik RS przy wypisie ze szpitala			,013*
0-2	141 (64,1%)	12 (40,0%)	
3-5	79 (35,9%)	18 (60,0%)	
Wynik BI przy wypisie ze szpitala			,001*
BI < 85 punktów	92 (41,8%)	22 (73,3%)	
BI \geq 85 punktów	128 (58,2%)	8 (26,7%)	
Stopień zaniku mózgu			,006*
Brak zaniku	56 (25,6%)	3 (10,0%)	,041 ²
Mały	107 (48,9%)	11 (36,7%)	,209 ²
Umiarkowany	36 (16,4%)	8 (26,7%)	,191 ²
Duży	20 (9,1%)	8 (26,7%)	,003 ²
Obrzęk mózgu	23 (10,6%)	5 (16,7%)	,017*
Leukoarajoza	71 (32,3%)	14 (46,7%)	,118*
Średnia liczba ognisk niedokrwiennych w badaniu KT przy przyjęciu do szpitala (\pm SD)	1,0 (\pm 1,0)	1,9 (\pm 1,6)	<,001 ¹

* Test chi-kwadrat

¹ Test U Manna-Whitneya

² Test chi-kwadrat dla poszczególnych kategorii

Tabela 4 przedstawia wyniki laboratoryjne chorych z Pre-SD oraz chorych bez otępienia przy przyjęciu do szpitala.

Chorzy z Pre-SD mieli znamienne wyższy poziom γ -globulin w porównaniu do chorych bez Pre-SD. Zaobserwowano również statystyczny trend w kierunku niższych wartości hematokrytu i hemoglobiny u chorych z Pre-SD ($p=0.07$ i $p=0.06$, odpowiednio).

Tabela 4. Wyniki laboratoryjne chorych z Pre-SD i bez otępienia przy przyjęciu do szpitala.

	Chorzy bez otępienia (n=220) (\pm SD)	Chorzy z otępieniem (n=30)	p
Hemoglobina [g/dl] (\pm SD)	12,8 (\pm 1,5)	12,3 (\pm 1,9)	,065*
Odczyn Biernackiego [mm/h] (\pm SD)	29,2 (\pm 23,1)	37,4 (\pm 32,5)	,347*
Hematokryt [%] (\pm SD)	37,6 (\pm 5,3)	35,8 (\pm 7,3)	,074*
Kreatynina [μ mol/l] (\pm SD)	80,8 (\pm 31,8)	87,7 (\pm 44,8)	,368*
Płytki krwi [$10^3/\mu$ l] (\pm SD)	216,1 (\pm 202,0)	206,9 (\pm 780,9)	,801*
Leukocyty [$10^3/\mu$ l] (\pm SD)	8,1 (\pm 3,9)	9,1 (\pm 3,9)	,222*
Glukoza [mmol/l] (\pm SD)	7,0 (\pm 3,0)	7,8 (\pm 2,9)	,097*
Białko całkowite [g/l] (\pm SD)	69,1 (\pm 6,0)	69,4 (\pm 7,1)	,944*
Albuminy [g/l] (\pm SD)	37,8 (\pm 5,2)	37,1 (\pm 5,2)	,363*
Gamma globuliny [g/l] (\pm SD)	11,0 (\pm 2,8)	12,4 (\pm 3,0)	,021*
Fibrynogen [g/l] (\pm SD)	3,4 (\pm 1,6)	4,4 (\pm 5,3)	,214*
Cholesterol całkowity [mg/dl] (\pm SD)	4,4 (\pm 1,1)	5,1 (\pm 1,3)	,260*
LDL-cholesterol [mg/dl] (\pm SD)	3,4 (\pm 1,0)	3,2 (\pm 1,1)	,336*
HDL-cholesterol [mg/dl] (\pm SD)	1,4 (\pm 0,4)	1,4 (\pm 0,5)	,393*
Trójglicerydy [mg/dl] (\pm SD)	1,5 (\pm 1,0)	2,1 (\pm 3,9)	,104*

*Test U Manna-Whitneya

W analizie regresji logistycznej zidentyfikowano następujące zmienne jako niezależne czynniki ryzyka Pre-SD: płeć żeńską (OR 3,37, 95% CI 1,14-9,95, $p=0,026$), przebyty udar niedokrwienny (OR 3,80, 95% CI 1,1-10,99, $p=0,014$), większą liczbę starych zmian naczyniowych w badaniu TK przy przyjęciu (OR 1,51, 95% CI 1,03-2,23, $p=0,034$) oraz wyższy poziom γ -globulin w surowicy (OR 1,16, 95% CI 1,01-1,34, $p=0,037$). P dla całości modelu było mniejsze od 0,001.

4.4. Czynniki ryzyka dla otępienia 3 miesiące po udarze mózgu

4.4.1. Czynniki ryzyka w grupie chorych z udarem niedokrwiennym i krwotokiem śródmózgowym

Dane demograficzne osób z otępieniem i bez otępienia 3 miesiące po udarze przedstawia Tabela 5.

Osoby z PSD były statystycznie znacząco starsze w porównaniu do osób bez otępienia. Nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami pod względem płci i rodzaju wykształcenia.

Tabela 5. Dane demograficzne chorych z otępieniem i bez otępienia 3 miesiące po udarze.

	Chorzy bez otępienia (n=151)	Chorzy z otępieniem (n=44)	p
Średni wiek (lata) (\pm SD)	64,3 (\pm 10,4)	72,3 (\pm 11,3)	<,001 ²
Płeć męska	86 (56,9%)	26 (60,0%)	,801*
Wykształcenie			,173*
podstawowe	57 (37,7%)	24 (54,5%)	
inne ¹	94 (62,3%)	20 (45,5%)	

* Test chi-kwadrat

¹ Zawodowe, średnie, wyższe

² Test U Manna-Whitneya

Rozkład naczyniowych czynników ryzyka pacjentów z otępieniem i bez otępienia 3 miesiące po udarze przedstawia Tabela 6.

Chorzy z PSD statystycznie znacząco częściej mieli zawał mięśnia sercowego w wywiadzie oraz chorowali na cukrzycę w porównaniu do chorych bez otępienia. Zaobserwowano statystyczny trend w kierunku częstszego występowania choroby niedokrwiennej serca i migotania przedsionków u chorych z PSD w porównaniu do chorych bez otępienia. Chorzy z otępieniem częściej mieli nadciśnienie tętnicze oraz udar mózgu w wywiadzie, jednak różnice te również nie były statystycznie znaczące.

Tabela 6. Naczyniowe czynniki ryzyka pacjentów z otępieniem i bez otępienia 3 miesiące po udarze.

	Chorzy bez otępienia (n=151)	Chorzy z otępieniem (n=44)	p
Nadciśnienie tętnicze	110 (72,8%)	37 (84,1%)	,128*
Choroba niedokrwienna serca	77 (50,1%)	29 (65,9%)	,080*
Zawał mięśnia sercowego	17 (11,3%)	11 (25,0%)	,048*
Migotanie przedsionków	25 (16,6%)	8 (18,2%)	,086*
Udar mózgu w wywiadzie	24 (15,9%)	10 (22,7%)	,292*
Cukrzyca	27 (17,9%)	15 (34,1%)	,021*
Nikotyzm	53 (35,1%)	11 (25,0%)	,204*
Otyłość	41 (21,0%)	14 (7,2%)	,837*
Przejściowe niedokrwienie mózgu w wywiadzie	13 (6,7%)	1 (0,5%)	,152*
Migrena	5 (3,3%)	1 (2,3%)	,943*

* Test chi-kwadrat

Rozkład klinicznych i radiologicznych czynników ryzyka pacjentów z otępieniem i bez otępienia 3 miesiące po udarze przedstawia Tabela 7.

Chorzy z PSD statystycznie znamienne częściej mieli większy deficyt neurologiczny mierzony za pomocą SSS przy przyjęciu do szpitala oraz większy stopień niepełnosprawności przy wypisie ze szpitala mierzony RS i BI. U chorych z PSD znamienne częściej stwierdzano leukoarajozę w badaniu TK. Obydwie grupy różniły się również statystycznie znamienne pod względem zaniku mózgu stwierdzonego w badaniu TK w analizie ogólnej. Po wykonaniu analiz szczegółowych dla poszczególnych kategorii zaniku mózgu, różnice między grupami nie osiągnęły znamienności statystycznej. Średnia liczba ognisk w badaniu TK była większa u chorych z otępieniem, jednak różnica ta nie była statystycznie znamienna. Chorzy z PSD mieli również częściej udar w zakresie lewej półkuli mózgu, częściej krwotok śródmózgowy oraz rzadziej stwierdzano u nich obrzęk w badaniu TK w porównaniu do osób bez otępienia, jednak różnice te nie były znamienne statystycznie.

Tabela 7. Kliniczne i radiologiczne czynniki związane z udarem mózgu pacjentów z otępieniem i bez otępienia 3 miesiące po udarze.

	Chorzy bez otępienia (n=151)	Chorzy z otępieniem (n=44)	p
Udar niedokrwienny	134 (88,7%)	34 (86,4%)	,675*
Udar lewej półkuli mózgu	65 (43,0%)	23 (52,3%)	,589*
Średni wynik w skali SSS przy przyjęciu (±SD)	50,7 (±9,2)	42,5 (±14,6)	<,001 ¹
Wynik RS przy wypisie ze szpitala			,001*
0-2	114 (75,5%)	22 (50,0%)	
3-5	37 (24,5%)	22 (50,0%)	
Wynik w BI przy wypisie ze szpitala			<,001*
BI < 85 punktów)	47 (31,1%)	27 (61,4%)	
BI ≥ 85 punktów)	104 (68,9%)	17 (38,6%)	
Stopień zaniku mózgu			,010*
Brak zaniku	41 (27,1%)	9 (20,9%)	,257 ²
Niewielki	79 (52,3%)	17 (39,5%)	,611 ²
Umiarkowany	22 (14,6%)	8 (18,6%)	,842 ²
Duży	9 (5,9%)	9 (20,5%)	,253 ²
Obrzęk mózgu	31 (23,3%)	10 (22,7%)	,691*
Leukoarajoza	40 (26,5%)	20 (45,5%)	,013*
Średnia liczba ognisk niedokrwiennych w TK przy przyjęciu do szpitala (±SD)	0,9 (±1,1)	1,2 (±0,9)	,989*

*Test chi-kwadrat

¹ Test U Manna-Whitneya

² Test chi-kwadrat dla poszczególnych kategorii

Wyniki laboratoryjne osób bez i z otępieniem 3 miesiące po udarze przedstawia Tabela 8.

Obserwowano statystyczny trend w kierunku niższego stężenia poziomu albumin u chorych z otępieniem w porównaniu do chorych bez otępienia. Pod względem innych wartości laboratoryjnych nie było statystycznie znaczących różnic pomiędzy grupami.

Tabela 8. Wyniki laboratoryjne pacjentów z otępieniem i bez otępienia 3 miesiące po udarze.

	Chorzy bez otępienia (n=151)	Chorzy z otępieniem (n=44)	p
Hemoglobina [g/dl] (±SD)	12,8 (±1,4)	12,9 (±1,7)	,852*
Odczyn Biernackiego [mm/h] (±SD)	26,2 (±21,3)	31,3 (±24,1)	,191*
Hematokryt [%] (±SD)	38,0 (±4,90)	38,0 (±4,2)	,963*
Płytki [$10^3/\mu\text{l}$] (±SD)	211,6 (±197,1)	183,1 (±596,3)	,351*
Leukocyty [$10^3/\mu\text{l}$] (±SD)	7,7 (±2,7)	8,2 (±3,0)	,301*
Kreatynina [$\mu\text{mol/dl}$] (±SD)	85,1 (±1,4)	79,3 (±27,8)	,598*
Glukoza [mmol/l] (±SD)	5,3 (±1,5)	5,7 (±2,2)	,353*
Albuminy [g/l] (±SD)	55,7 (±7,7)	53,0 (±6,6)	,053*
Gamma globuliny [g/l] (±SD)	15,6 (±3,2)	16,3 (±3,6)	,231*
Fibrynogen [g/l] (±SD)	3,4 (±1,8)	3,5 (±1,2)	,571*
Stężenie cholesterolu [mg/dl] (±SD)	5,4 (±1,1)	5,5 (±1,1)	,712*
LDL-cholesterol [mg/dl] (±SD)	3,4 (±0,9)	3,4 (±1,0)	,719*
HDL-cholesterol [mg/dl] (±SD)	1,4 (±0,4)	1,4 (±0,4)	,518*
Trójglicerydy [mg/dl] (±SD)	1,5 (±1,0)	1,6 (±1,2)	,692*

* Test U Manna-Whitneya

Następujące czynniki zidentyfikowano jako niezależne czynniki ryzyka PSD 3 miesiące po udarze w analizie regresji logistycznej: starszy wiek (OR 1,06, 95% CI, 1,02-1,10, $p < 0,001$), cukrzycę (OR 2,67, 95% CI, 1,06-6,57, $p = 0,03$) oraz większy deficyt neurologiczny przy przyjęciu do szpitala (OR 0,92, 95% CI, 0,89-0,96, $p < 0,001$). P dla całości modelu było mniejsze od 0,001.

4.4.2. Czynniki ryzyka w grupie chorych z udarem niedokrwiennym

W celu identyfikacji czynników ryzyka otępienia poudarowego 3 miesiące od zachorowania u chorych z udarem niedokrwiennym, przeprowadzono osobną analizę statystyczną, wyłączając chorych z krwotokiem śródmózgowym.

Dane demograficzne chorych z otępieniem i bez otępienia 3 miesiące po udarze przedstawia Tabela 9.

Chorzy z PSD byli statystycznie znacznie starsi w porównaniu do chorych bez otępienia. Nieznacznie częściej byli oni również płci żeńskiej oraz mieli wykształcenie podstawowe w porównaniu do chorych bez otępienia, jednak różnice te nie były istotne statystycznie.

Tabela 9. Dane demograficzne pacjentów z otępieniem i bez otępienia 3 miesiące po udarze.

	Chorzy bez otępienia (n=134)	Chorzy z otępieniem (n=38)	<i>p</i>
Średni wiek (lata) (\pm SD)	64,4 (\pm 10,3)	73,5 \pm (11,2)	<,001 ²
Płeć męska	78 (58,21%)	22 (57,9%)	,968*
Wykształcenie			,281*
podstawowe	51 (38,1%)	20 (52,6%)	
Inne ¹	83 (61,9%)	18 (47,4%)	

* Test chi-kwadrat

¹ Zawodowe, średnie, wyższe

² Test U Manna-Whitneya

Rozkład naczyniowych czynników ryzyka pacjentów z otępieniem i bez otępienia 3 miesiące po udarze przedstawia Tabela 10.

Chorzy z PSD statystycznie znacznie częściej mieli zawał serca w wywiadzie, chorowali na cukrzycę i chorobę niedokrwienną serca w porównaniu do chorych bez otępienia. Chorzy ci częściej mieli nadciśnienie tętnicze, migotanie przedsionków, udar niedokrwienny w wywiadzie oraz rzadziej byli otyli, palili papierosy oraz przebyli przejściowe niedokrwienie mózgu w porównaniu do osób bez otępienia, jednak różnice te nie osiągnęły istotności statystycznej.

Tabela 10. Naczyniowe czynniki ryzyka pacjentów z otępieniem i bez otępienia 3 miesiące po udarze.

	Chorzy bez otępienia (n=134)	Chorzy z otępieniem (n=38)	p
Nadciśnienie tętnicze	96 (71,6%)	32 (84,2%)	,108*
Choroba niedokrwienna serca	72 (53,7%)	27 (71,1%)	,049*
Zawał mięśnia sercowego	15 (11,3%)	11 (28,9%)	,027*
Migotanie przedsionków	24 (17,9%)	8 (21,1%)	,661*
Udar niedokrwienny w wywiadzie	23 (17,2%)	9 (23,7%)	,363*
Cukrzyca	26 (19,4%)	14 (36,8%)	,028*
Nikotynizm	48 (35,8%)	10 (29,4%)	,274*
Otyłość	36 (26,8%)	3 (7,9%)	,672*
Przejściowe niedokrwienie mózgu w wywiadzie	13 (9,7%)	1 (2,6%)	,106*
Migrena	5 (3,73%)	1 (2,6%)	,944*

* Test U Manna-Whitneya

Rozkład klinicznych i radiologicznych czynników ryzyka pacjentów z otępieniem i bez otępienia 3 miesiące po udarze przedstawia Tabela 11.

Chorzy z PSD statystycznie znamiennej częściej mieli większy deficyt neurologiczny mierzony za pomocą SSS przy przyjęciu do szpitala oraz większy poziom niepełnosprawności przy wypisie mierzony RS i BI. Również znamiennej częściej stwierdzono u tych chorych leukoarajozę. Obie grupy różniły się pod względem zaniku mózgu w analizie ogólnej jednak po wykonaniu analiz dla poszczególnych kategorii zaniku, różnice nie osiągnęły znamiennej statystycznej. Chorzy z otępieniem mieli również częściej udar lewej półkuli mózgu, udar w zakresie całego lub części przedniego kręgu unaczynienia w porównaniu do osób bez otępienia oraz większą średnią liczbę ognisk w badaniu TK w porównaniu do osób bez otępienia, jednak różnice te nie osiągnęły zmienności statystycznej.

Tabela 11. Kliniczne i radiologiczne czynniki ryzyka pacjentów z otępieniem i bez otępienia 3 miesiące po udarze.

	Chorzy bez otępienia (n=134)	Chorzy z otępieniem (n=38)	p
Udar lewej półkuli mózgu	57 (42,5%)	20 (52,6%)	,603*
Zakres unaczynienia			,754*
Przedni krąg unaczynienia	103 (79,2%)	31 (81,6%)	
Tyłny krąg unaczynienia	27 (20,8%)	7 (18,4%)	
Klasyfikacja zespołów udarowych			,132*
TACI	7 (5,2%)	4 (10,8%)	
TACI	71 (53,0%)	25 (67,6%)	
LACI	22 (16,4%)	3 (7,9%)	
POCI	28 (20,9%)	6 (16,2%)	
Średni wynik w skali SSS przy przyjęciu (±SD)	51,6 (±2,8)	43,6 (±13,3)	<,001 ¹
Wynik w RS przy wypisie ze szpitala			<,001*
0-2	107 (79,8%)	20 (52,6%)	
3-5	27 (20,2%)	18 (47,4%)	
Wynik w BI przy wypisie ze szpitala			<,001*
BI < 85 punktów	36 (26,8%)	22 (57,9%)	
BI ≥ 85 punktów	98 (73,2%)	16 (42,1%)	
Stopień zaniku mózgu			,048*
Brak	33 (24,6%)	7 (18,9%)	,160 ²
Niewielki	73 (54,5%)	16 (43,2%)	,462 ²
Umiarkowany	19 (14,2%)	7 (18,9%)	,840 ²
Duży	9 (6,7%)	8 (21,1%)	,202 ²
Obrzęk mózgu	19 (14,2%)	8 (21,0%)	,275*
Leukoarajoza	39 (29,1%)	18 (47,4%)	,034*
Średnia liczba ognisk niedokrwiennych w badaniu TK przy przyjęciu do szpitala (±SD)	0.9 (±1,1)	1,3 (±0,9)	,113 ¹

* Test chi-kwadrat

¹ Test U Manna-Whitneya

² Test chi-kwadrat dla poszczególnych kategorii

Dane laboratoryjne chorych z udarem niedokrwiennym mózgu z otępieniem i bez otępienia przedstawia Tabela 12. Nie stwierdzono znamiennej różnicy statystycznie pomiędzy chorymi z otępieniem i bez otępienia. Zaobserwowano jedynie statystyczny trend w kierunku niższego poziomu albumin u chorych z PSD w porównaniu do chorych bez otępienia.

Tabela 12. Dane laboratoryjne pacjentów z otępieniem i bez otępienia 3 miesiące po udarze.

	Chorzy bez otępienia (n=134)	Chorzy z otępieniem (n=38)	<i>p</i>
Hemoglobina [g/dl] (±SD)	12,8 (±1,4)	12,7 (±1,6)	,843*
Odczyn Biernackiego [mm/h] (±SD)	25,8 (±21,2)	32,5 (±25,0)	,109*
Hematokryt [%] (±SD)	37,8 (±4,0)	37,8 (±5,0)	,964*
Płytki krwi [$10^3/\mu\text{l}$] (±SD)	204,1 (±178,5)	184,2 (±622,8)	,515*
Kreatynina [$\mu\text{mol/dl}$] (±SD)	87,6 (±72,0)	80,4 (±26,8)	,558*
Leukocyty [$10^3/\mu\text{l}$] (±SD)	7,4 (±2,5)	8,6 (±3,2)	,159*
Glukoza [mmol/l] (±SD)	5,3 (±1,5)	5,7 (±2,3)	,371*
Albuminy [g/l] (±SD)	55,9 (±7,8)	53,1 (±6,9)	,059*
Gamma globuliny [g/l] (SD)	15,6 (±3,2)	15,9 (±3,19)	,551*
Fibrynogen [g/l] (SD)	3,2 (±1,5)	3,6 (±1,2)	,173*
Cholesterol całkowity [mg/dl] (SD)	5,4 (±1,1)	5,5 (±1,2)	,654*
LDL-cholesterol [mg/dl] (SD)	3,4 (±0,9)	3,4 (±0,9)	,717*
HDL-cholesterol [mg/dl] (SD)	1,3 (±0,4)	1,4 (±0,4)	,093*
Trójglicerydy [mg/dl] (±SD)	1,6 (±1,0)	1,7 (±1,3)	,661*

* Test U Manna-Whitneya

Zidentyfikowano następujące niezależne czynniki ryzyka otępienia po-udarowego po zastosowaniu modelu regresji logistycznej: starszy wiek (OR 1,10, 95% CI, 1,04-1,16, $p < 0,001$), cukrzycę (OR 3,30, 95% CI, 1,22-8,91, $p = 0,01$), oraz większy deficyt neurologiczny przy przyjęciu do szpitala (OR 0,92, 95% CI, 0,87-0,99, $p = 0,01$). P dla całości modelu było mniejsze od 0,001.

4.5. Czynniki ryzyka dla otępienia 12 miesięcy po udarze mózgu

4.5.1. Czynniki ryzyka w grupie chorych z udarem niedokrwiennym i krwotokiem śródmózgowym

Przeprowadzono analizę statystyczną dla chorych z udarem niedokrwiennym i krwotocznym w celu identyfikacji czynników ryzyka otępienia poudarowego po 12 miesiącach od zachorowania.

Dane demograficzne chorych z otępieniem i bez otępienia 12 miesięcy po udarze przedstawia Tabela 13.

Chorzy z PSD byli statystycznie znamienne starsi w porównaniu do chorych bez otępienia. Chorzy ci również nieznacznie częściej byli płci męskiej oraz mieli wykształcenie podstawowe w porównaniu do chorych bez otępienia, jednak różnice te nie były znamienne statystycznie.

Tabela 13. Dane demograficzne pacjentów z otępieniem i bez otępienia 12 miesięcy po udarze.

	Chorzy bez otępienia (n=135)	Chorzy z otępieniem (n=44)	<i>p</i>
Średnia wieku (lata) (\pm SD)	63,3 (\pm 10,4)	71,8 (\pm 11,3)	<,001 ²
Płeć męska	78 (57,8%)	27 (58,7%)	,672*
Wykształcenie			,113*
podstawowe	48 (35,6%)	24 (52,2%)	
inne ¹	87 (64,5%)	20 (43,8%)	

* Test chi-kwadrat

¹ Zawodowe, średnie, wyższe

² Test U Manna-Whitneya

Rozkład naczyniowych czynników ryzyka pacjentów z otępieniem i bez otępienia 12 miesięcy po udarze przedstawia Tabela 14.

Chorzy z PSD statystycznie znamienne częściej chorowali na nadciśnienie tętnicze oraz mieli zawał mięśnia sercowego w wywiadzie w porównaniu do chorych bez otępienia. Częściej również chorowali na chorobę niedokrwienną serca, cukrzycę oraz mieli migotanie przedsionków i dodatni wywiad w kierunku migreny w

porównaniu do chorych bez otępienia, jednak różnice te nie osiągnęły znamienności statystycznej.

Tabela 14. Naczyniowe czynniki ryzyka pacjentów z otępieniem i bez otępienia 12 miesięcy po udarze.

	Chorzy bez otępienia (n=135)	Chorzy z otępieniem (n=44)	p
Nadciśnienie tętnicze	97 (71,8%)	38 (82,6%)	,041*
Choroba niedokrwienna serca	65 (48,1%)	27 (58,7%)	,068*
Zawał mięśnia sercowego	14 (10,4%)	10 (21,7%)	,039*
Migotanie przedsionków	19 (14,1%)	8 (17,4%)	,503*
Udar niedokrwienny w wywiadzie	23 (17,0%)	5 (10,9%)	,362*
Cukrzyca	24 (17,8%)	13 (28,7%)	,092*
Nikotynizm	48 (35,6%)	12 (26,1%)	,314*
Otyłość	39 (28,9%)	12 (26,1%)	,973*
Przejściowe niedokrwienie mózgu w wywiadzie	13 (9,6%)	1 (2,8%)	,072*
Migrena	4 (2,9%)	2 (4,5%)	,869*

* Test chi-kwadrat

Rozkład klinicznych i radiologicznych czynników ryzyka pacjentów z otępieniem i bez otępienia 12 miesięcy po udarze przedstawia Tabela 15.

Dwanaście miesięcy po udarze chorzy z PSD statystycznie znamienne częściej mieli większy deficyt neurologiczny mierzony za pomocą Skandynawskiej Skali Udarowej przy przyjęciu do szpitala oraz większy poziom niepełnosprawności przy wypisie mierzony za pomocą RS i BI w porównaniu do chorych bez otępienia. Chorzy z PSD mieli statystycznie znamienne częściej leukoarajozę w badaniu TK głowy w porównaniu do chorych bez otępienia. Chorzy z otępieniem mieli również częściej zawał lewej półkuli mózgu, większą średnią liczbę ognisk oraz duży zanik mózgu w badaniu TK w porównaniu do chorych bez otępienia, jednak różnice te nie osiągnęły zmienności statystycznej.

Tabela 15. Kliniczne i radiologiczne czynniki związane z udarem u pacjentów z otępieniem i bez otępienia 12 miesięcy po udarze.

	Chorzy bez otępienia (n=135)	Chorzy z otępieniem (n=44)	p
Udar niedokrwienny	119 (88,1%)	37 (84,1%)	,481*
Udar lewej półkuli mózgu	57 (42,2%)	22 (50,0%)	,797*
Średni wynik w skali SSS przy przyjęciu (±SD)	50,7 (±9,5)	44,5 (±13,5)	<,001 ¹
Wynik w RS przy wypisie ze szpitala			,013*
0-2	103 (76,3%)	25 (56,8%)	
3-5	32 (23,7%)	19 (43,2%)	
Wynik w BI przy wypisie ze szpitala			<,001*
BI < 85 punktów	39 (28,9%)	24 (54,5%)	
BI ≥ 85 punktów	96 (71,1%)	20 (45,4%)	
Stopień zaniku mózgu			,068*
Brak	40 (29,6%)	9 (20,9%)	
Niewielki	67 (49,6%)	23 (53,5%)	
Umiarkowany	21 (15,6%)	4 (9,3%)	
Duży	7 (5,2%)	7 (15,2%)	
Obrzęk mózgu	27 (20,0%)	10 (22,7%)	,641*
Leukoarajoza	32 (23,7%)	20 (43,5%)	,007*
Średnia liczba ognisk niedokrwiennych w badaniu TK przy przyjęciu do szpitala (±SD)	1,0 (±1,0)	1,3 (±0,8)	,183 ¹

* Test chi-kwadrat

¹ Test U Manna-Whitneya

Wyniki laboratoryjne pacjentów z otępieniem i bez otępienia 12 miesięcy po udarze przedstawia Tabela 16.

Chorzy z otępieniem mieli statystycznie znamienne niższe stężenie albumin w porównaniu do chorych bez otępienia. Pod względem innych wartości laboratoryjnych nie było statystycznie znamienych różnic pomiędzy chorymi z PSD w porównaniu do chorych bez otępienia.

Tabela 16. Wyniki laboratoryjne pacjentów z otępieniem i bez otępienia 12 miesięcy po udarze.

	Chorzy bez otępienia (n=135)	Chorzy z otępieniem (n=44)	p
Hemoglobina [g/dL] (\pm SD)	13,0 (\pm 10,4)	12,9 (\pm 1,5)	,547*
Odczyn Biernackiego [mm/h] (\pm SD)	25,9 (\pm 21,5)	26,0 (\pm 19,4)	,969*
Hematokryt [%] (\pm SD)	38,0 (\pm 5,0)	38,2 (\pm 3,8)	,831*
Kreatynina [μ mol/dl] (\pm SD)	81,3 (\pm 63,0)	85,7 (\pm 38,6)	,687*
Płytki krwi [$10^3/\mu$ l] (\pm SD)	215,8 (\pm 208,3)	190,0 (\pm 626,2)	,471*
Leukocyty [$10^3/\mu$ l] (\pm SD)	7,8 (\pm 2,8)	7,6 (\pm 2,7)	,754*
Glukoza [mmol/l] (\pm SD)	5,4 (\pm 1,6)	5,6 (\pm 2,1)	,569*
Albuminy [g/l] (\pm SD)	56,2 (\pm 7,7)	53,2 (\pm 6,4)	,032*
Gamma globuliny (g/l) (\pm SD)	15,4 (\pm 3,1)	16,3 (\pm 3,3)	,113*
Fibrynogen [g/l] (\pm SD)	3,2 (\pm 1,5)	3,5 (\pm 1,2)	,285*
Cholesterol całkowity [mg/dl] (\pm SD)	5,5 (\pm 1,1)	5,4 (\pm 1,2)	,718*
LDL-cholesterol [mg/dl] (\pm SD)	3,4 (\pm 0,9)	3,4 (\pm 1,1)	,879*
HDL-cholesterol [mg/dl] (\pm SD)	1,4 (\pm 0,4)	1,4 (\pm 0,3)	,731*
Trójglicerydy [mg/dl] (\pm SD)	1,6 (\pm 1,0)	1,5 (\pm 0,8)	,587*

* Test U Manna-Whitneya

W modelu regresji logistycznej zidentyfikowano następujące niezależne czynniki ryzyka otępienia poudarowego w grupie chorych z udarem niedokrwiennym i krwotocznym po 12 miesiącach od zachorowania: starszy wiek (OR 1,08, 95% CI 1,02-1,13, p=0,005) oraz większy deficyt neurologiczny przy przyjęciu do szpitala (OR 0,92, 95% CI 0,87-0,98, p=0,01). P dla całości modelu było mniejsze od 0,001.

4.5.2. Czynniki ryzyka w grupie chorych z udarem niedokrwiennym

Dane demograficzne chorych z otępieniem i bez otępienia 12 miesięcy po udarze mózgu po wykluczeniu osób z krwotokiem śródmózgowym przedstawia Tabela 17.

Chorzy z PSD byli statystycznie znamienne starsi w porównaniu do chorych bez otępienia. Chorzy bez otępienia nieznacznie rzadziej byli płci męskiej oraz mieli

wykształcenie podstawowe w porównaniu do chorych z otępieniem, jednak różnice te nie były znamienne statystycznie.

Tabela 17. Dane demograficzne chorych z otępieniem i bez otępienia 12 miesięcy po udarze.

	Chorzy bez otępienia (n=119)	Chorzy z otępieniem (n=37)	p
Średni wiek (lata) (\pm SD)	63,3 (\pm 10,4)	71,8 (\pm 11,3)	<,001 ²
Płeć męska	78 (57,8%)	27 (58,7%)	,671*
Wykształcenie			,111*
podstawowe	48 (35,6%)	24 (52,2%)	
inne ¹	87 (64,5%)	20 (43,8%)	

* Test chi-kwadrat

¹ Zawodowe, średnie, wyższe

² Test U Manna-Whitneya

Rozkład naczyniowych czynników ryzyka pacjentów z otępieniem i bez otępienia 12 miesięcy po udarze przedstawia Tabela 18.

Chorzy z PSD statystycznie znamienne częściej mieli zawał mięśnia sercowego w wywiadzie oraz chorowali na nadciśnienie w porównaniu do chorych bez otępienia. Chorzy z otępieniem częściej mieli migotanie przedsionków, cukrzycę, migrenę i byli otyli oraz rzadziej mieli udar niedokrwienny i chorobę niedokrwienną serca w wywiadzie w porównaniu do chorych bez otępienia, jednak różnice te nie osiągnęły znamienności statystycznej.

Tabela 18. Rozkład naczyniowych czynników ryzyka pacjentów z otępieniem i bez otępienia 12 miesięcy po udarze mózgu.

	Chorzy bez otępienia (n=119)	Chorzy z otępieniem (n=37)	p
Nadciśnienie tętnicze	84 (72,4%)	35 (87,5%)	,037*
Choroba niedokrwienna serca	61 (70,9%)	25 (67,6%)	,082*
Zawał mięśnia sercowego	13 (10,2%)	10 (27,0%)	,019*
Migotanie przedsionków	8 (6,7%)	18 (48,6%)	,352*
Udar niedokrwienny w wywiadzie	22 (18,5%)	4 (10,8%)	,271*
Cukrzyca	23 (19,3%)	12 (32,4%)	,086*
Nikotynizm	43 (36,2%)	11 (29,7%)	,472*
Otyłość	34 (28,4%)	11 (29,7%)	,981*
Przejściowe niedokrwienie mózgu w wywiadzie	13 (11,2%)	1 (2,7%)	,068*
Migrena	4 (3,5%)	2 (5,4%)	,865*

* Test U Manna-Whitneya

Rozkład klinicznych i radiologicznych czynników ryzyka pacjentów z otępieniem i bez otępienia 12 miesięcy po udarze przedstawia Tabela 19.

Pacjenci z PSD statystycznie znamienne częściej mieli większy deficyt neurologiczny mierzony za pomocą SSS przy przyjęciu oraz większy poziom niepełnosprawności przy wypisie ze szpitala mierzony RS i BI. W grupie tej znamienne częściej stwierdzano leukoarajozę w badaniu TK w porównaniu do grupy bez otępienia 12 miesięcy po udarze. Chorzy z otępieniem mieli także znamienne częściej udar w zakresie całego obszaru przedniego kręgu unaczynienia lub części przedniego kręgu unaczynienia w porównaniu do chorych bez otępienia. Chorzy z PSD mieli również częściej udar lewej półkuli mózgu, duży zanik mózgu oraz większą średnią liczbę ognisk w badaniu TK w porównaniu do chorych bez otępienia, jednak różnice te nie osiągnęły zmienności statystycznej.

Tabela 19. Kliniczne i radiologiczne czynniki związane z udarem u pacjentów z otępieniem i bez otępienia 12 miesięcy po udarze.

	Chorzy bez otępienia (n=119)	Chorzy z otępieniem (n=37)	p
Udar lewej półkuli mózgu	50 (42,0%)	18 (48,6%)	,778*
Zakres unaczynienia			,262*
Przedni krąg unaczynienia	92 (75,6%)	31 (83,8%)	
Tylny krąg unaczynienia	27 (22,7%)	6 (16,2%)	
Klasyfikacja zespołów udarowych			,024*
TACI	5 (4,2%)	5 (13,5%)	,074 ²
PACI	67 (56,3%)	25 (67,6%)	,052 ²
LACI	20 (16,8%)	2 (5,4%)	,134 ²
POCI	27 (22,6%)	4 (10,8%)	,138 ²
Średni wynik w skali SSS przy przyjęciu (±SD)	51,9 (±8,7)	45,7 (±11,7)	<,001 ¹
Wynik w RS przy wypisie ze szpitala			,006*
0-2	97 (81,5%)	22 (59,5%)	
3-5	22 (18,5%)	15 (40,5%)	
Wynik w BI przy wypisie ze szpitala			<,005*
BI < 85 punktów	29 (23,5%)	18 (48,6%)	
BI ≥ 85 punktów	90 (76,4%)	19 (51,4%)	
Stopień zaniku mózgu			,148*
Brak	32 (27,7%)	7 (18,9%)	
Niewielki	62 (52,1%)	21 (56,7%)	
Umiarkowany	18 (15,1%)	2 (5,4%)	
Duży	7 (5,9%)	6 (16,2%)	
Obrzęk mózgu	15 (21,6%)	8 (21,6%)	,153*
Leukoarajoza	32 (26,9%)	18 (48,6%)	,014*
Średnia liczba ognisk niedokrwiennych w badaniu CT przy przyjęciu do szpitala (±SD)	0,9 (±1,1)	1,2 (±10,9)	,087 ¹

* Test chi-kwadrat

¹ Test U Manna-Whitneya

² Test chi-kwadrat dla poszczególnych kategorii

Dane laboratoryjne chorych z udarem niedokrwiennym mózgu z otępieniem i bez otępienia po 12 miesiącach od zachorowania przedstawia Tabela 20.

Chorzy z otępieniem mieli statystycznie znamienne częściej niższy poziom albumin i wyższe stężenie fibrynogenu w surowicy w porównaniu do chorych bez otępienia. Pozostałe parametry w obydwu grupach nie osiągnęły znamienności statystycznej.

Tabela 20. Dane laboratoryjne pacjentów z otępieniem i bez otępienia 12 miesięcy po udarze.

	Chorzy bez otępienia (n=119)	Chorzy z otępieniem (n=44)	p
Hemoglobina [g/dl] (\pm SD)	12,8 (\pm 10,2)	12,9 (\pm 1,4)	,682*
Odczyn Biernackiego [mm/h] (\pm SD)	25,6 (\pm 21,3)	26,1 (\pm 20,4)	,901*
Hematokryt [%] (\pm SD)	37,8 (\pm 5,2)	38,1 (\pm 3,6)	,729*
Kreatynina [μ mol/dl] (\pm SD)	83,3 (\pm 65,7)	89,2 (\pm 39,2)	,638*
Płytki krwi [$10^3/\mu$ l] (\pm SD)	207,8 (\pm 189,1)	194,1 (\pm 662,2)	,670*
Leukocyty [$10^3/\mu$ l] (\pm SD)	7,5 (\pm 2,7)	7,5 (\pm 2,9)	,693*
Glukoza [mmol/l] (\pm SD)	5,4 (\pm 1,6)	5,6 (\pm 2,3)	,593*
Albuminy [g/l] (\pm SD)	56,5 (\pm 7,9)	53,1 (\pm 6,8)	,028*
Gamma globuliny [g/l] (\pm SD)	15,4 (\pm 3,1)	15,9 (\pm 2,9)	,408*
Fibrynogen [g/l] (\pm SD)	3,0 (\pm 0,8)	3,5 (\pm 1,2)	,012*
Cholesterol całkowity [mg/dl] (\pm SD)	5,5 (\pm 1,1)	5,4 (\pm 1,0)	,683*
LDL-cholesterol [mg/dl] (\pm SD)	3,5 (\pm 0,9)	3,4 (\pm 1,0)	,589*
HDL-cholesterol [mg/dl] (\pm SD)	1,3 (\pm 1,1)	1,4 (\pm 0,3)	,628*
Trójglicerydy [mg/dl] (\pm SD)	1,6 (\pm 1,0)	1,5 (\pm 0,8)	,593*

* Test U Manna-Whitneya

Po zastosowaniu modelu regresji logistycznej zidentyfikowano następujące niezależne czynniki ryzyka PSD w grupie chorych z udarem niedokrwiennym 12 miesięcy od zachorowania: starszy wiek (OR 1,08, 95% CI 1,03-1,15, $p < 0,003$) oraz wyższy wynik w skali RS przy wypisie ze szpitala (OR 7,12, 95% CI 1,37-36,82, $p = 0,017$). P dla całości modelu było mniejsze od 0,001.

4.6. Czynniki ryzyka zgonu

4.6.1. Czynniki ryzyka zgonu do 3 miesięcy od udaru

Dane demograficzne pacjentów, którzy przeżyli oraz którzy zmarli do 3 miesiąca po udarze, przedstawia Tabela 21.

Chorzy, którzy zmarli byli statystycznie znamienne starsi w porównaniu do chorych, którzy przeżyli. Osoby te były również nieznacznie częściej płci żeńskiej oraz częściej miały wykształcenie podstawowe, jednak różnice te nie były statystycznie znamienne.

Tabela 21. Dane demograficzne pacjentów, którzy przeżyli oraz którzy zmarli do 3 miesiąca od udaru.

	Chorzy którzy przeżyli (n=220)	Chorzy którzy zmarli (n=30)	p
Średni wiek (lata) (\pm SD)	66,8 (\pm 11,6)	72,0 (\pm 12,2)	,022 ²
Płeć męska	121 (55,0%)	16 (53,3%)	,428*
Wykształcenie			,153*
podstawowe	92 (41,8%)	21 (70,0%)	
inne ¹	128 (58,2%)	9 (30,0%)	

* Test chi-kwadrat

¹ Zawodowe, średnie, wyższe

² Test U Manna-Whitneya

Rozkład naczyniowych czynników ryzyka chorych, którzy przeżyli oraz którzy zmarli do 3 miesiąca od udaru przedstawia Tabela 22.

Chorzy, którzy zmarli, byli statystycznie znamienne rzadziej otyli oraz częściej mieli dodatni wywiad w kierunku migreny w porównaniu do tych, którzy przeżyli. Zmarli częściej mieli zawał mięśnia sercowego w wywiadzie i otępienie przy przyjęciu do szpitala oraz częściej chorowali na nadciśnienie tętnicze, chorobę niedokrwienną serca, migotanie przedsionków i cukrzycę jednak różnice te nie osiągnęły znamienności statystycznej.

Tabela 22. Rozkład naczyniowych czynników ryzyka pacjentów, którzy przeżyli oraz którzy zmarli do 3 miesiąca od udaru.

	Chorzy którzy przeżyli (n=220)	Chorzy którzy zmarli (n=30)	p
Nadciśnienie tętnicze	166 (75,4%)	27 (90,0%)	,489*
Choroba niedokrwienna serca	124 (56,4%)	20 (66,6%)	,699*
Zawał mięśnia sercowego	30 (13,6%)	6 (20,0%)	,732*
Migotanie przedsionków	39 (17,7%)	8 (26,7%)	,387*
Udar niedokrwienny w wywiadzie	46 (20,9%)	4 (1,8%)	,221*
Cukrzyca	52 (23,6%)	9 (30,0%)	,684*
Nikotynizm	70 (31,8%)	8 (26,7%)	,343*
Otyłość	62 (28,2%)	5 (16,7%)	,013*
Przejściowe niedokrwienie mózgu w wywiadzie	18 (8,2%)	1 (3,3%)	,284*
Migrena	6 (3,5%)	2 (6,6%)	,034*
Pre-SD	25 (13,4%)	5 (16,7%)	,552*

* Test U Manna-Whitneya

Rozkład klinicznych i radiologicznych czynników ryzyka pacjentów, którzy przeżyli oraz którzy zmarli do 3 miesiąca od udaru przedstawia Tabela 23.

Chorzy, którzy zmarli, statystycznie znamienne częściej mieli większy deficyt neurologiczny przy przyjęciu mierzony za pomocą SSS oraz większy poziom niepełnosprawności przy wypisie ze szpitala mierzony RS i BI, oraz znamienne rzadziej mieli obrzęk mózgu stwierdzony w badaniu TK w porównaniu do chorych, którzy przeżyli. Obydwie grupy różniły się statystycznie znamienne pod względem częstości występowania zespołów udarowych: zmarli częściej mieli udar w zakresie całego obszaru przedniego kręgu unaczynienia w porównaniu do osób, które przeżyły, oraz rzadziej udar lakunarny. Zmarli mieli również rzadziej udar niedokrwienny, częściej udar lewej półkuli mózgu, umiarkowany i duży zanik mózgu oraz częściej leukoarajozę w badaniu TK głowy w porównaniu do osób które przeżyły, jednak wyniki te nie osiągnęły znamienności statystycznej.

Tabela 23. Kliniczne i radiologiczne czynniki ryzyka pacjentów, którzy przeżyli oraz którzy zmarli do 3 miesiąca od udaru.

	Chorzy którzy przeżyli (n=220)	Chorzy którzy zmarli (n=30)	p
Udar niedokrwienny	192 (87,2%)	26 (86,7%)	,122*
Udar lewej półkuli mózgu	84 (48,2%)	19 (63,3%)	,274*
Zakres unaczynienia			,143*
Przedni krąg unaczynienia	152 (79,2%)	24 (92,3%)	
Tyłny krąg unaczynienia	38 (20,8%)	2 (7,7%)	
Klasyfikacja zespołów udarowych			<,001*
TACI	17 (8,8%)	9 (34,6%)	<,001 ²
PACI	115 (52,3%)	11 (36,7%)	,074 ²
LACI	24 (10,9%)	2 (7,7%)	,618 ²
POCI	36 (16,4%)	4 (15,4%)	,050 ²
Średni wynik w skali SSS przy przyjęciu (±SD)	47,9 (±12,0)	20,6 (±20,6)	<,001 ¹
Wynik w RS przy wypisie ze szpitala			<,001*
0-2	146 (66,4%)	8 (26,6%)	
3-5	74 (33,6%)	25 (73,3%)	
Wynik w BI przy wypisie ze szpitala			<,005*
BI < 85 punktów	92 (41,8%)	22 (73,3%)	
BI ≥ 85 punktów	128 (58,2%)	8 (26,6%)	
Stopień zaniku mózgu			,654*
Brak	52 (23,6%)	7 (18,9%)	
Niewielki	106 (48,2%)	11 (36,7%)	
Umiarkowany	37 (16,8%)	8 (26,7%)	
Duży	25 (11,4%)	4 (13,3%)	
Obrzęk mózgu	170 (77,3%)	19 (63,3%)	,021*
Leukoarajoza	70 (31,8%)	15 (50,0%)	,132*
Średnia liczba ognisk niedokrwiennych w badaniu TK przy przyjęciu do szpitala (±SD)	1,1 (±1,2)	1,1 (±1,0)	,979 ¹

* Test chi-kwadrat

¹ Test U Manna-Whitneya

² Test chi-kwadrat dla poszczególnych kategorii

Dane laboratoryjne chorych z udarem mózgu, którzy przeżyli oraz którzy zmarli do 3 miesiąca od udaru, przedstawia Tabela 24.

Chorzy, którzy zmarli, mieli statystycznie znamienne częściej wyższy odczyn Biernackiego, wyższe stężenie kreatyniny, wyższą liczbę płytek oraz leukocytów w surowicy w porównaniu do osób które przeżyły. Inne zmienne w obydwu grupach nie osiągnęły znamienności statystycznej.

Tabela 24. Dane laboratoryjne pacjentów, którzy przeżyli oraz którzy zmarli do 3 miesiąca od udaru.

	Chorzy którzy przeżyli (n=220)	Chorzy którzy zmarli (n=30)	p
Hemoglobina [g/dl] (\pm SD)	12,8 (\pm 1,5)	12,7 (\pm 1,9)	,632*
Odczyn Biernackiego [mm/h] (\pm SD)	28,4 (\pm 23,6)	40,5 (\pm 28,5)	,013*
Hematokryt [%] (\pm SD)	37,9 (\pm 4,8)	36,8 (\pm 7,6)	,268*
Kreatynina [μ mol/dl] (\pm SD)	84,1 (\pm 60,8)	151,1 (\pm 242,6)	<,001*
Płytki krwi [$10^3/\mu$ l] (\pm SD)	204,2 (\pm 167,9)	286,4 (\pm 297,5)	,021*
Leukocyty [$10^3/\mu$ l] (\pm SD)	7,8 (\pm 2,9)	10,7 (\pm 2,9)	<,001*
Glukoza [mmol/l] (\pm SD)	5,4 (\pm 1,3)	5,5 (\pm 1,8)	,634*
Albuminy [g/l] (\pm SD)	54,9 (\pm 7,4)	52,6 (\pm 7,0)	,133*
Gamma globuliny [g/l] (\pm SD)	15,9 (\pm 3,4)	16,6 (\pm 3,6)	,310*
Fibrynogen [g/l] (\pm SD)	3,2 (\pm 1,3)	3,4 (\pm 1,1)	,674*
Cholesterol całkowity [mg/dl] (\pm SD)	5,4 (\pm 1,1)	5,3 (\pm 1,7)	,668*
LDL-cholesterol [mg/dl] (\pm SD)	3,4 (\pm 0,9)	3,3 (\pm 1,4)	,744*
HDL-cholesterol [mg/dl] (\pm SD)	1,4 (\pm 1,1)	1,4 (\pm 0,5)	,965*
Trójglicerydy [mg/dl] (\pm SD)	1,6 (\pm 1,0)	1,4 (\pm 0,9)	,513*

* Test U Manna-Whitneya

Po zastosowaniu modelu regresji logistycznej, większy deficyt neurologiczny przy przyjęciu został zidentyfikowany jako niezależny czynnik ryzyka zgonu do 3 miesiąca po udarze (OR 0,89, 95% CI 0,84-0,94, p<0,001). P dla całości modelu było mniejsze od 0,001.

4.6.2. Czynniki ryzyka zgonu do 12 miesięcy po udarze

Dane demograficzne pacjentów, którzy przeżyli oraz którzy zmarli pomiędzy 3 a 12 miesiącem od udaru, przedstawia Tabela 25.

Zmarli byli statystycznie znamienne starsi w porównaniu do osób, które przeżyły. Zmarli byli częściej płci żeńskiej oraz częściej mieli wykształcenie podstawowe, jednak różnice te nie były statystycznie znamienne.

Tabela 25. Dane demograficzne chorych, którzy przeżyli oraz którzy zmarli pomiędzy 3 a 12 miesiącem od udaru.

	Chorzy którzy przeżyli (n=199)	Chorzy którzy zmarli (n=21)	p
Średni wiek (lata) (\pm SD)	66,1 (\pm 11,6)	73,6 (\pm 9,0)	,004 ²
Płeć męska	114 (57,3%)	9 (42,8%)	,201*
Wykształcenie			,464*
podstawowe	82 (41,2%)	13 (61,9%)	
inne ¹	127 (58,8%)	8 (38,1%)	

* Test chi-kwadrat

¹ Zawodowe, średnie, wyższe

² Test U Manna-Whitneya

Rozkład naczyniowych czynników ryzyka pacjentów, którzy przeżyli oraz którzy zmarli pomiędzy 3 a 12 miesiącem od udaru, przedstawia Tabela 26.

Zmarli mieli statystycznie znamienne częściej udar niedokrwienny w wywiadzie w porównaniu do osób, które przeżyły. Zaobserwowano statystyczny trend w kierunku częstszego występowania choroby niedokrwiennej serca u osób, które zmarły. Zmarli również częściej chorowali na cukrzycę, migotanie przedsionków oraz mieli zawał mięśnia sercowego w wywiadzie w porównaniu do osób, które przeżyły, jednak różnice te nie były statystycznie znamienne.

Tabela 26. Rozkład naczyniowych czynników ryzyka pacjentów, którzy przeżyli oraz którzy zmarli pomiędzy 3 a 12 miesiącem od udaru.

	Chorzy którzy przeżyli (n=199)	Chorzy którzy zmarli (n=21)	p
Nadciśnienie tętnicze	154 (77,4%)	15 (71,4%)	,543*
Choroba niedokrwienna serca	110 (55,3%)	16 (76,2%)	,062*
Zawał mięśnia sercowego	27 (13,6%)	3 (14,8%)	,941*
Migotanie przedsionków	32 (16,0%)	7 (33,3%)	,332*
Udar niedokrwienny w wywiadzie	36 (18,1%)	10 (47,6%)	<,001*
Cukrzyca	45 (22,6%)	8 (30,1%)	,110*
Nikotynizm	66 (33,2%)	6 (28,6%)	,663*
Otyłość	58 (29,2%)	5 (23,8%)	,871*
Przejściowe niedokrwienie mózgu w wywiadzie	18 (9,1%)	0 (0,0%)	,154*
Migrena	6 (3,0%)	0 (0,0%)	,723*

* Test U Manna-Whitneya

Rozkład klinicznych i radiologicznych czynników ryzyka pacjentów, którzy przeżyli oraz którzy zmarli pomiędzy 3 a 12 miesiącem od udaru przedstawia Tabela 27.

Zmarli mieli statystycznie znamienne większy deficyt neurologiczny przy przyjęciu, większy stopień niepełnosprawności przy wypisie ze szpitala oraz znamienne rzadziej obrzęk mózgu w badaniu TK w porównaniu do osób które przeżyły. Chorzy z otępieniem przy przyjęciu do szpitala oraz chorzy z rozpoznaniem otępieniem 3 miesiące po udarze mieli statystycznie większe ryzyko zgonu do 12 miesięcy od zachorowania w porównaniu do osób bez otępienia. Zmarli mieli częściej udar lewej półkuli mózgu, udar w zakresie całego obszaru przedniego kręgu unaczynienia w porównaniu do osób, które przeżyły. Ponadto zmarli, mieli częściej umiarkowany i duży zanik mózgu oraz większą średnią liczbę ognisk niedokrwiennych w badaniu TK w porównaniu do osób które przeżyły, jednak różnice te nie osiągnęły zmienności statystycznej.

Tabela 27. Kliniczne i radiologiczne czynniki ryzyka pacjentów, którzy przeżyli oraz którzy zmarli pomiędzy 3 a 12 miesiącem od udaru.

	Chorzy którzy przeżyli (n=199)	Chorzy którzy zmarli (n=21)	p
Chorzy z Pre-SD	20 (10,0%)	5 (23,8%)	,047*
Chorzy z PSD	36 (18,1%)	8 (38,1%)	,002*
Chorzy z otępieniem (Pre-SD+ PSD)	56 (28,1%)	13 (61,9%)	<,001*
Udar lewej półkuli mózgu	23 (11,6%)	3 (14,3%)	,697*
Zakres unaczynienia			,971*
Przedni krąg unaczynienia	33 (19,4%)	4 (19,0%)	
Tylny krąg unaczynienia	138 (80,6%)	17 (81,0%)	
Klasyfikacja zespołów udarowych			,409*
TACI	18 (9,0%)	5 (23,8%)	
PACI	108 (54,3%)	10 (47,6%)	
LACI	28 (14,1%)	3 (14,3%)	
POCI	37 (18,6%)	3 (14,3%)	
Średni wynik w skali SSS przy przyjęciu (±SD)	48,6 (±11,3)	40,7 (±14,9)	,003 ¹
Wynik w RS przy wypisie ze szpitala			,049*
0-2	137 (68,8%)	10 (47,6%)	
3-5	62 (31,2%)	11 (52,4%)	
Wynik w BI przy wypisie ze szpitala			,043*
BI < 85 punktów	78 (39,2%)	13 (61,9%)	
BI ≥ 85 punktów	121 (60,8%)	8 (38,1%)	
Stopień zaniku mózgu			,282*
Brak	50 (25,1%)	3 (14,3%)	
Niewielki	97 (48,7%)	8 (38,1%)	
Umiarkowany	31 (15,6%)	6 (28,6%)	
Duży	21 (10,5%)	4 (19,0%)	
Obrzęk mózgu	138 (69,3%)	14 (66,7%)	,005*
Leukoarajoza	66 (33,2%)	7 (33,3%)	,983*
Średnia liczba ognisk niedokrwiennych w badaniu TK przy przyjęciu do szpitala (±SD)	1,0 (±1,2)	1,5 (±1,2)	,101 ¹

* Test chi-kwadrat

¹ Test U Manna-Whitneya

Dane laboratoryjne chorych, którzy przeżyli oraz którzy zmarli pomiędzy 3 a 12 miesiącem od udaru przedstawia Tabela 28.

Chorzy, którzy zmarli, mieli statystycznie znamienne częściej wyższy odczyn Biernackiego, wyższe stężenie kreatyniny oraz liczbę leukocytów, a także niższe stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy w porównaniu do osób, które przeżyły. Różnice pomiędzy pozostałymi zmiennymi w obydwu grupach nie osiągnęły znamienności statystycznej, choć zaobserwowano statystyczny trend w kierunku niższego stężenia hemoglobiny w surowicy osób, które zmarły.

Tabela 28. Dane laboratoryjne pacjentów, którzy przeżyli oraz którzy zmarli pomiędzy 3 a 12 miesiącem od udaru.

	Chorzy którzy przeżyli (n=199)	Chorzy którzy zmarli (n=29)	p
Hemoglobina [g/dL] (±SD)	12,9 (±1,5)	12,2 (±1,6)	,051*
Odczyn Biernackiego [mm/h](±SD)	26,5 (±21,6)	46,9 (±33,6)	<,011*
Hematokryt [%] (±SD)	38,0 (±4,8)	36,9 (±4,1)	,307*
Kreatynina [μmol/μl] (±SD)	82,9 (±56,9)	94,5 (±87,1)	,041*
Płytki krwi [10 ³ /μL] (±SD)	207,8 (±189,1)	194,1 (±607,9)	,531*
Leukocyty [10 ³ /L] (±SD)	7,7 (±2,7)	9,4 (±3,5)	,011*
Glukoza [mmol/L] (±SD)	5,4 (±1,7)	5,6 (±1,8)	,724*
Albuminy [g/l] (±SD)	55,3 (±7,2)	51,7 (±7,9)	,053*
Gamma globuliy [g/l] (±SD)	15,8 (±3,3)	17,2 (±4,3)	,088*
Fibrynogen [g/l] (±SD)	3,5 (2±,7)	3,8 (±1,1)	,649*
Cholesterol całkowity [mg/dl] (±SD)	5,4 (±1,1)	4,9 (±1,1)	,031*
LDL-cholesterol [mg/dl] (±SD)	3,4 (±0,9)	3,1 (±0,9)	,175*
HDL-cholesterol [mg/dl] (±SD)	1,4 (±0,4)	1,4 (±0,6)	,523*
Trójglicerydy [mg/dl] (±SD)	1,7 (±1,2)	1,3 (±0,3)	,098*

* Test U Manna-Whitneya

Po zastosowaniu modelu regresji logistycznej zidentyfikowano następujące niezależne czynniki ryzyka zgonu pomiędzy 3 a 12 miesiącem po udarze: starszy wiek (OR 1,08, 95% CI 1,02-1,15, p=0,008), udar niedokrwienny w wywiadzie (OR 4.09, 95% CI 1,14-12,14, p=0,01) oraz wyższy odczyn Biernackiego (OR 1,03, 95% CI 1,01-1,05, p=0,005). P dla całości modelu było mniejsze od 0,001.

4.7. Podsumowanie wyników

1. Otępienie przedudarowe występowało u 12% chorych hospitalizowanych z powodu udaru: u 12,4% z udarem niedokrwiennym i u 9,4% z krwotokiem śródmózgowym.

2. Otępienie 3 miesiące po udarze mózgu stwierdzono u 31,4% chorych: u 31,3% z udarem niedokrwiennym i u 32,0% z krwotokiem śródmózgowym. Po wyłączeniu chorych z Pre-SD, występowanie PSD stwierdzono u 22,6% chorych: u 22,1% z udarem niedokrwiennym i u 26,1% z krwotokiem śródmózgowym. Po wykluczeniu z analizy osób z wcześniejszym udarem w wywiadzie PSD zdiagnozowano u 23,8% chorych z udarem krwotocznym i u 26,1% chorych z udarem niedokrwiennym.

3. Dwanaście miesięcy po udarze mózgu otępienie występowało u 24,6% chorych: 23,7% z udarem niedokrwiennym i u 30,4% z krwotokiem śródmózgowym. U 8 chorych (4,5%) z tej grupy otępienie rozwinęło się pomiędzy 3. a 12. miesiącem od wystąpienia udaru.

4. Czynniki ryzyka Pre-SD były: płeć żeńska, udar niedokrwienny w wywiadzie, większa liczba starych zmian naczyniowych w badaniu TK oraz wyższy poziom γ -globuliny w surowicy.

5. Czynniki ryzyka dla otępienia 3 miesiące po udarze, zarówno dla chorych z udarem niedokrwiennym, jak i chorych z udarem niedokrwiennym i krwotokiem śródmózgowym analizowanych łącznie, były: starszy wiek, cukrzyca oraz większy deficyt neurologiczny przy przyjęciu.

6. Czynniki ryzyka dla otępienia 12 miesiące po udarze w grupie osób z udarem niedokrwiennym i krwotokiem śródmózgowym były: starszy wiek oraz większy deficyt neurologiczny przy przyjęciu do szpitala.

7. Czynniki ryzyka dla otępienia 12 miesięcy po udarze w grupie osób z udarem niedokrwiennym były: starszy wiek oraz większy stopień niepełnosprawności przy wypisie ze szpitala.

8. Ryzyko zgonu do 3 miesiąca od zachorowania było statystycznie znamienne większe u osób z większym deficytem neurologicznym przy przyjęciu do szpitala. Obecność Pre-SD nie miała wpływu na wczesne rokowanie po udarze.

9. Starszy wiek, wyższy odczyn Biernackiego w pierwszej dobie hospitalizacji oraz udar niedokrwienny w wywiadzie były czynnikami ryzyka zgonu w okresie pomiędzy 3. a 12. miesiącem od wystąpienia choroby. Obecność otępienia w 3. miesiącu po udarze nie miało wpływu na późne rokowanie.

5. Dyskusja

5.1. Otępienie przedudarowe

Częstość otępienia przedudarowego według opublikowanych do tej pory badań waha się pomiędzy 9,6% a 16,3% [106]. Podobne wyniki uzyskano w populacji osób hospitalizowanych z powodu udaru w oddziale Udarowym Kliniki Neurologii w Krakowie, gdzie w badanym materiale Pre-SD obecna była u 12,0% chorych przyjętych do szpitala.

Trzy opublikowane do tej pory badania, analizujące czynniki ryzyka dla otępienia przed udarem, przyniosły odmienne rezultaty. Autorzy tych badań podkreślają wpływ zwyrodnieniowych lub zwyrodnieniowych i naczyniowych czynników ryzyka w etiologii Pre-SD.

Henon i wsp. [67] wykazali, że: płeć żeńska, pozytywny wywiad w kierunku otępienia w rodzinie oraz obecność zaniku mózgu są czynnikami ryzyka Pre-SD, co według badaczy świadczy o etiologii zwyrodnieniowej. Natomiast Pohjasvaara i wsp. [128] wykazali, że: zanik środkowej części płata skroniowego stwierdzony w badaniu neuroobrazowym, przebyty udar niedokrwienny w wywiadzie oraz niższe wykształcenie są czynnikami ryzyka Pre-SD, co według autorów przemawia raczej za jego mieszą, zwyrodnieniowo-naczyniową etiologią. Podobne wnioski wyciągnęli Barba i wsp. [10], którzy zidentyfikowali następujące czynniki ryzyka otępienia przedudarowego: płeć żeńską, niższe wykształcenie, udar niedokrwienny w wywiadzie oraz obecność zaniku mózgu.

Badanie własne wykazało, że niezależnymi czynnikami ryzyka rozwoju otępienia przedudarowego były: płeć żeńska, udar niedokrwienny w wywiadzie, większa liczba starych ognisk niedokrwiennych w badaniu TK przy przyjęciu oraz wyższy poziom γ -globulin w surowicy w pierwszej dobie hospitalizacji.

5.1.1. Wpływ zaniku mózgu na rozwój otępienia przedudarowego

W badaniach Pohjasvaary i wsp. [129] analizowano wpływ zaniku korowo-podkorowego na obecności Pre-SD. Dokonano podziału na zanik korowy i podkorowy, z dodatkowym podziałem na zanik korowy w okolicy czołowej, ciemieniowej, potylicznej, kory nowej płata skroniowego, zanik hipokampa, zakrętu

parahipokampalnego, kory i robaka mózdzku. W analizie jednoczynnikowej stwierdzono, że zanik korowy jest czynnikiem ryzyka dla Pre-SD. W analizie regresji logistycznej tylko zanik środkowej części płata skroniowego (ang. *medial temporal cortical atrophy* - MTCA) pozostał niezależnym czynnikiem ryzyka Pre-SD [129]. Podobne wyniki otrzymano w badaniu prowadzonym na Uniwersytecie w Lille, w którym również wykazano, że MTCA jest niezależnym czynnikiem ryzyka dla Pre-SD [71]. Autorzy publikacji komentując uzyskane wyniki konkludują, że MTCA odzwierciedla odmienny patologicznie proces, który nie jest specyficzny dla AD, ale obserwuje się go również w otępieniu naczyniopochodnym [28, 119, 123].

W badaniu własnym, w analizie jednoczynnikowej, duży zanik mózgu korelował z Pre-SD, jednak w analizie regresji logistycznej związek ten nie osiągnął poziomu istotności statystycznej. Prawdopodobnie głównym czynnikiem, który wpłynął na rozbieżność wyników, mógł być młodszy wiek badanej populacji w porównaniu do omawianych badań. Ponadto, dysponując jedynie mniej dokładnym, w porównaniu do MRI, badaniem TK, oceniano zanik mózgu bez podziału na poszczególne korowe i/lub podkorowe rejony mózgu, co również mogło wpłynąć na brak ujawnienia się wpływu zaniku mózgu na rozwój otępienia przedudarowego w badanej populacji.

5.1.2. Wpływ leukoarajozy na rozwój otępienia przedudarowego

Badanie Henon i wsp. [67] wykazało, że obecność leukoarajozy w badaniu TK była niezależnym czynnikiem ryzyka Pre-SD w analizie wieloczynnikowej. W badaniu Pohjasvaary i wsp. [129] oceniano obecność zmian w istocie białej mózgu na podstawie wyników badań MRI. Obecność tych zmian była zamiennie częstsza u osób z Pre-SD w porównaniu do osób bez otępienia, ale tylko w analizie jednoczynnikowej. W analizie regresji logistycznej statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy grupami nie obserwowano. Warto jednak zauważyć, że w badaniu tym neuroobrazowanie miało miejsce 3 miesiące po udarze, a analizowana grupa składała się z osób, które zgłosiły się na wizytę kontrolną i wtedy wykonano u nich wszystkie przewidziane protokołem badania. Można przypuszczać, że wśród chorych poddanych badaniom więcej było osób o mniejszym deficycie neurologicznym czy intelektualnym, którzy mogli zgłosić się na wizytę kontrolną, a hipotezę tę zdaje się potwierdzać najniższa z dotychczas opublikowanych częstość Pre-SD (9,6%) jaką zaobserwowano w tym badaniu. Barba i wsp. [10] wykazali w analizie

jednoczynnikowej, że obecność leukoarajozy w badaniu TK była znamienne częstsza u osób z Pre-SD w porównaniu do osób bez otępienia. W analizie regresji logistycznej statystycznie znamienych różnic pomiędzy grupami nie obserwowano.

W badaniu własnym leukoarajoza była częściej stwierdzana w badaniu TK u osób z Pre-SD, jednak różnice nie były znamienne statystycznie nawet w analizie jednoczynnikowej. Na taki wynik mógł mieć wpływ niższy wiek badanej populacji w porównaniu do badania Henon i wsp. [67], Pohjasvaary i wsp [129], oraz Barby i wsp. [10], jak również wybór metody neuroobrazowania. W badani własnym wykonywano jedynie badanie TK, które w porównaniu do MRI jest mniej czułą metodą oceny zmian w istocie białej mózgu. Z tego też względu nie oceniano stopnia nasilenia leukoarajozy tak, jak w cytowanych badaniach, a jedynie jej obecność lub brak. Ten sposób oceny mógł wpłynąć na uzyskane wyniki.

5.1.3. Rola chorób naczyniowych w rozwoju otępienia przedudarowego

W przeprowadzonym badaniu chorzy z Pre-SD częściej byli obciążeni naczyniowymi czynnikami ryzyka w porównaniu do chorych bez otępienia, z wyjątkiem zawału mięśnia sercowego oraz wady zastawkowej serca, które występowały rzadziej u osób z Pre-SD. Różnice te nie były jednak znamienne statystycznie (Tabela 2). Naczyniowe czynniki ryzyka są dobrze znanymi predyktorami zgonu [83, 98, 158]. Otępienie, niezależnie od etiologii, zmniejsza oczekiwaną długość życia [8, 12, 54, 66]. Wydaje się, że osoby, u których występują obydwa te czynniki, tzn. otępienie oraz naczyniowe czynniki ryzyka, są bardziej narażone na zgon i to może tłumaczyć paradoksalne wyniki wskazujące na rzadsze występowanie niektórych naczyniowych czynników ryzyka wśród osób z Pre-SD.

5.1.4. Wpływ czynników zapalnych na rozwój otępienia przedudarowego

Wykazano, że podwyższony poziom γ -globulin w surowicy w niewielki, ale znamienny statystycznie sposób powoduje wzrost ryzyka Pre-SD. Poziom γ -globulin jest podwyższony w przewlekłych i ostrych procesach zapalnych. Opublikowano wiele badań pokazujących związek markerów zapalnych z patogenezą otępienia [2, 42]. Gamma-globuliny należą do białek ostrej fazy, których synteza jest silnie regulowana przez interleukinę-6 (IL-6) [88]. Wykazano, że wysoki poziom IL-6 [42, 162], jak również innych mediatorów stanu zapalnego (alpha1-antychymotrypsyny, białka C reaktywnego) [42], jest czynnikiem ryzyka obniżenia sprawności

intelektualnej i rozwoju otępienia, zarówno zwyrodnieniowego jak i naczyńopochodnego, w długoterminowej obserwacji grupy starszych mężczyzn i kobiet dobrze funkcjonujących poznawczo w okresie rekrutacji. Również badania genetyczne pokazały, że polimorfizm genu IL-6, który wiąże się z niższym poziomem IL-6 w surowicy, powoduje zmniejszenie ryzyka AD [122]. Podwyższony poziom γ -globulin w surowicy może być pośrednim dowodem na obecność procesu zapalnego u osób z Pre-SD. Sprawa otępienia oraz roli markerów przewlekłego stanu zapalnego powinno być przedmiotem dalszych badań w kontekście różnych rodzajów otępienia.

5.2. Otępienie 3 miesiące po udarze mózgu

W badaniach opublikowanych do tej pory częstość otępienia 3 miesiące po udarze wahała się pomiędzy 6% a 31,8%. W badanym materiale, po wyłączeniu osób z otępieniem przy przyjęciu do szpitala, stwierdzono otępienie u 22,6% chorych oraz u 23,8% po wyłączeniu z analizy chorych z udarem w wywiadzie. Pohjasvaara i wsp. [130], stosując te same kryteria diagnostyczne dla rozpoznania otępienia wg DSM-IV, stwierdzili otępienie u 18,4% badanych oraz u 17,1% osób po wykluczeniu z analizy osób z udarem w wywiadzie. Nieco większa częstość otępienia w badaniu własnym w porównaniu do badania fińskiego wynika prawdopodobnie z faktu, że w badaniu własnym analizie poddano dane wszystkich osób, nawet tych, które nie zgłosiły się do szpitala na badanie kontrolne po 3 miesiącach. Osoby, które nie zgłaszają się na wizytę kontrolną mają często duży deficyt zarówno ruchowy jak i umysłowy. Utrata tych osób z analizy w badaniu Pohjasvaary i wsp [130], mogła spowodować zafałszowanie wyników w kierunku niższego odsetka osób z otępieniem po 3 miesiącach od zachorowania.

Badanie własne wykazało następujące niezależne czynniki ryzyka otępienia 3 miesiące po udarze mózgu w badanej populacji: starszy wiek, cukrzyca oraz większy deficyt neurologiczny przy przyjęciu. Czynniki te stwierdzono zarówno dla populacji chorych z udarem niedokrwiennym, jak i krwotocznym oraz dla populacji chorych tylko z udarem niedokrwiennym.

5.2.1. Wpływ wieku na rozwój otępienia 3 miesiące po udarze mózgu

Ryzyko otępienia rośnie z wiekiem. W badaniu obecnym, podobnie jak w prawie wszystkich opublikowanych dotychczas badaniach [11, 24, 57, 92, 99, 128, 130, 131, 151, 152], wiek był niezależnym czynnikiem ryzyka dla PSD. Zgromadzone wyniki sugerują, że starszy wiek jest niekwestionowanym czynnikiem ryzyka otępienia, w tym również otępienia po udarze mózgu.

5.2.2 Wpływ wykształcenia na rozwój otępienia 3 miesiące po udarze mózgu

Badania analizujące wpływ długości okresu kształcenia na rozwój otępienia przynoszą sprzeczne dane. Madureira i wsp. [99], Pohjasvaara i wsp. [131] oraz Tatemichi i wsp. [152] wykazali, że niższy poziom wykształcenia jest niezależnym

czynnikiem ryzyka otępienia 3 miesiące po udarze mózgu. Autorzy ci uważają, że wyższe wykształcenie może sprzyjać powstaniu większej rezerwy poznawczej, która opóźnia kliniczną manifestację otępienia.

W badanym materiale, podobnie jak w badaniach Desmonda i wsp. [39] oraz Lina i wsp. [92], nie wykazano związku pomiędzy poziomem wykształcenia a otępieniem. Hipoteza „zasobów poznawczych”, bardzo popularna w ostatnich latach, szczególnie w aspekcie badań nad AD [147, 148], ma prawdopodobnie mniejsze znaczenie dla otępienia rozwijającego się po udarze mózgu. Dane dotyczące wykształcenia mogą być mylące, ponieważ osoby gorzej wykształcone uzyskują zwykle niższe wyniki w testach neuropsychologicznych przez co nie można wykluczyć, że jest to powodem częstszego rozpoznawania otępienia u tych osób i zwiększenia liczby fałszywie pozytywnych przypadków otępienia [148].

5.2.3. Wpływ cukrzycy na rozwój otępienia 3 miesiące po udarze mózgu

Cukrzyca często występuje u osób starszych. Choruje na nią około 20% populacji powyżej 65 roku życia [116]. W badaniach przekrojowych wykazano, że obecność cukrzycy wiąże się z wieloma negatywnymi konsekwencjami zdrowotnymi, między innymi z obniżeniem sprawności intelektualnej [29].

Pomimo tego, że ocena wpływu obecności cukrzycy na rozwój otępienia po udarze była przedmiotem wielu badań, nie przyniosły one jednoznacznych wyników. Censori i wsp. [24] oraz Tatemichi i wsp. [152] wykazali, że cukrzyca jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju otępienia 3 miesiące po udarze, jednak innym badaczom nie udało się potwierdzić tego związku [11, 92, 99].

W badanym materiale cukrzyca była niezależnym czynnikiem ryzyka dla PSD. De Jong i wsp. [33] wykazali, że osoby z cukrzycą częściej mają udar lakunarny, który jest związany z mniejszym ryzykiem zgonu. Jednak nie wszyscy badacze potwierdzili te obserwacje [105]. W badaniu własnym, w celu uniknięcia zafałszowania wyników wykonano analizę czynników ryzyka zgonu do 3 miesięcy po udarze. Uzyskane wyniki wykazały, że osoby które zmarły do 3 miesiąca, statystycznie znamienne rzadziej miały udary lakunarne w analizie jednoczynnikowej. Nie znaleziono statystycznie znamienych różnic w częstości występowania cukrzycy w obydwu grupach. Dlatego zidentyfikowanie cukrzycy jako niezależnego czynnika ryzyka dla PSD nie może być wytłumaczone mniejszą śmiertelnością wśród osób z cukrzycą i udarem lakunarnym.

Cukrzycę w naszym badaniu rozpoznano u 21,5% chorych. W innych badaniach choroba ta występowała u od 13% do 36% badanych [76, 82, 105, 165]. Tak duża rozpiętość uzyskiwanych wyników była prawdopodobnie konsekwencją różnic dotyczących kryteriów rekrutacji do badań, wielkości badanych populacji oraz zastosowania różnych kryteriów diagnostycznych cukrzycy, które ulegały zmianom w latach, w których prowadzono badania [45]. W badaniu własnym zastosowano ostatnie, znacznie zaostrzone kryteria diagnostyczne cukrzycy [46], co mogło ułatwić ujawnienie się wpływu tej przewlekłej choroby na PSD.

Hiperglikemia w stopniu wystarczającym do spowodowania zmian morfologicznych i czynnościowych w narządach występuje na długo przed rozpoznaniem cukrzycy [35]. W badaniu Screen-Pol [143] nie rozpoznaną wcześniej cukrzycę wykryto u 1,23% spośród 27 tysięcy osób w wieku 45 lat i starszych. Dlatego nie można wykluczyć, że w populacji polskiej cukrzyca jest rozpoznawana później w przebiegu choroby w porównaniu do populacji zachodnich oraz że w Polsce mniej osób otrzymuje odpowiednie leczenie przeciwcukrzycowe i przez to bardziej prawdopodobny jest rozwój powikłań narządowych u tych chorych w porównaniu do osób bez cukrzycy. Proces gojenia się ran u diabetyków jest często wydłużony, co dotyczy również chorych z udarem i cukrzycą, którzy wracają do zdrowia statystycznie znamienne wolniej w porównaniu do osób bez cukrzycy [79]. Ponadto obserwowane w przebiegu cukrzycy: wzrost lepkości krwi [13], upośledzona autoregulacja mózgowego przepływu krwi [16], oraz zaburzenia obocznego przepływu krwi w okolicy udaru w wyniki angiopatii proliferacyjnej małych naczyń mózgowych [3] mogą przyczyniać się do rozwoju otępienia po udarze.

5.2.4. Wpływ deficytu neurologicznego na rozwój otępienia 3 miesiące po udarze mózgu

Większy deficyt neurologiczny był związany z ryzykiem otępienia 3 miesiące po udarze w większości badań, w których uwzględniano tę zmienną w analizie jednoczynnikowej [24, 92, 151]. W analizie regresji logistycznej związek ten jednak nie osiągnął znamienności statystycznej. Niektórzy badacze, np. Pohjasvaara i wsp. [128] nie znaleźli takiego związku nawet w analizie jednoczynnikowej. W badanym materiale większy deficyt neurologiczny przy przyjęciu do szpitala był niezależnym czynnikiem ryzyka dla PSD po 3 miesiącach od udaru.

5.2.5. Rozkład chorób naczyniowych u osób z otępieniem i bez otępienia 3 miesiące po udarze mózgu

Choroby naczyniowe są czynnikami ryzyka, które predysponują do rozwoju otępienia naczyniopochodnego i które mogą wpłynąć na przebieg otępienia zwyrodnieniowego [144]. Przekrojowe badania longitudinalne wykazały, że kontrola naczyniowych czynników ryzyka udaru może odciągnąć w czasie, zapobiec lub zmniejszyć ilość udarów i związanych z nimi zaburzeń poznawczych [42]. Obecność wielu naczyniowych czynników ryzyka wiąże się z geometrycznym wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia udaru i późniejszych powikłań w postaci otępienia [85, 107, 144].

W obecnym badaniu wykazano, że osoby z PSD były częściej obciążone naczyniowymi czynnikami ryzyka w porównaniu do osób bez otępienia. Choć różnice nie osiągnęły znamienności statystycznej, to osoby z PSD częściej chorowały na nadciśnienie tętnicze, chorobę niedokrwienną serca, migotanie przedsionków oraz częściej miały udar niedokrwienny w wywiadzie. W obu przeprowadzonych analizach jednoczynnikowych dla ryzyka rozwoju otępienia do 3 miesięcy od zachorowania wykazano, że zawał mięśnia sercowego był czynnikiem ryzyka dla PSD. Podobne wyniki otrzymał Gorelik i wsp. [56] oraz Tatemichi i wsp. [154] w analizie jednoczynnikowej. Jednak w analizie regresji logistycznej wynik ten nie został potwierdzony, na co w badanej populacji mogła wpłynąć mała liczba osób z otępieniem i zawałem mięśnia sercowego.

5.2.6. Wpływ zmian w istocie białej mózgu na rozwój otępienia 3 miesiące po udarze mózgu

Uważa się, że obecność WML może wpływać na rozwój otępienia poudarowego [89]. Zmiany te prowadzą do subtelnej obniżenia funkcjonowania w zakresie funkcji poznawczych, które w połączeniu ze zmianami wywołanymi przez udar mogą w konsekwencji przejść w pełnoobjawowe otępienie [98]. Większość badań analizujących czynniki ryzyka otępienia 3 miesiące po udarze mózgu nie brała pod uwagę tej zmiennej w swoich analizach. W badaniu Censoriego i wsp. [24] nie wykazano statystycznie znamiennych różnic w częstości występowania leukoarajozji pomiędzy osobami z i bez otępienia po 3 miesiącach od zachorowania. Andersen i wsp. [7] zaobserwowali gorsze wyniki w testach neuropsychologicznych u osób z WML w porównaniu do osób, u których w badaniu neuroobrazowym te zmiany nie

występowały. W badaniu Henon i wsp. [64] obecność zmian w istocie białej mózgu nie była niezależnym czynnikiem ryzyka PSD, choć wykazano zwiększone ryzyko jej rozwoju u osób z leukoarajozą o bardzo dużym i dużym nasileniu. Badanie własne wykazało korelację pomiędzy obecnością leukoarajozy a PSD w analizach jednoczynnikowych, które jednak nie znalazły potwierdzenia w analizie logistycznej. Na uzyskany wynik mógł wpłynąć fakt, że oceny zmian w istocie białej dokonywano w oparciu o wynik badania TK głowy a nie MRI. Z powodu niskiej czułości TK dla detekcji leukoarajozy nie brano również pod uwagę stopnia jej zaawansowania, co także mogło wpłynąć na uzyskane rezultaty.

5.2.7. Wpływ zaniku mózgu na rozwój otępienia 3 miesiące po udarze mózgu

Tylko w niektórych badaniach dotyczących czynników ryzyka otępienia 3 miesiące po udarze analizowano wpływu korowego zaniku mózgu na rozwój PSD. W badaniach Tatemichi i wsp. [154], Gorelicka i wsp. [57] oraz Desmonda i wsp. [37] wykazano, że zanik korowego mózgu był niezależnym czynnikiem ryzyka otępienia po 3 miesiącach od zachorowania. Natomiast badanie Censoriego i wsp. [24] nie wykazało takiego związku.

W badanym materiale chorzy z i bez otępienia po udarze różnili się pod względem rozkładu zaniku mózgu w analizie jednoczynnikowej. Osoby z PSD miały częściej umiarkowany i duży zanik mózgu, rzadziej brak lub niewielki zanik, jednak w analizie statystycznej dla poszczególnych kategorii różnice te nie osiągnęły istotności statystycznej. W badaniu własnym średni wiek chorych włączonych do badania był niższy, niż w innych opublikowanych wcześniej badaniach. Tomografia komputerowa głowy, na podstawie której oceniano zanik mózgu w badaniu własnym, jest mniej czułą metodą jego oceny niż badanie MRI. Z tego powodu do jego oceny zastosowano skalę półilościową. Liczba osób z umiarkowanym i dużym zanikiem mózgu była mała, co również mogło wpłynąć na otrzymane rezultaty i brak znamienności statystycznej w analizie regresji logistycznej.

5.2.8. Wpływ zmiennych zakłócających na otrzymane wyniki

Do badania zakwalifikowano wszystkich kolejnych chorych spełniających kryteria włączenia, w tym również tych z afazją, dzięki czemu liczba chorych z rozpoznaniem PSD nie został sztucznie uszczuplony. Fakt ten wydaje się szczególnie warty podkreślenia, gdyż jak wykazało badanie Censoriego i wsp. [24]

ilość przypadków PSD malała z 13,6% do 5% po wyłączeniu z analizy chorych z afazją.

W badaniu własnym skrupulatnie identyfikowano chorych z otępieniem przy przyjęciu do szpitala. Po wykluczeniu tych chorych z analizy, pozostałe osoby stanowiły reprezentatywną grupę, w której rozwój otępienia po 3 miesiącach można wiązać bardziej z etiologią naczyniopochodną niż zwyrodnieniową.

Z badania własnego nie wyłączono również chorych, którzy nie zgłosili się na wizytę kontrolną po 3 miesiącach. Osoby, które nie zgłaszają się na badania kontrolne są zwykle bardziej niepełnosprawne fizycznie i umysłowo. Wyłączenie tych chorych z analizy może wpływać na zafałszowanie wyników dotyczących częstości otępienia po udarze [129] w kierunku zmniejszenia częstości jego występowania.

5.3. Otępienie 12 miesięcy po udarze mózgu

Częstość otępienia 12 miesięcy po udarze wynosiła 16,8% [72] w badaniach badaczy włoskich oraz 17,9% w badaniach badaczy amerykańskich [156]. W badaniu Henon i wsp. po 12 miesiącach od wystąpienia udaru częstość otępienia oceniono na 21,4% [65]. Altieri i wsp. [5] obserwowali grupę 191 chorych, bez otępienia w okresie rekrutacji, od 6 miesiąca po zachorowaniu na udar. U 6,3% z tych chorych doszło do rozwoju otępienia po 12 miesiącach od zachorowania.

W badanym materiale częstość PSD wynosiła 24,6% po 12 miesiącach od zachorowania. U 8 (4,5%) chorych otępienie rozwinęło się pomiędzy 3 a 12 miesiącem od zachorowania.

Stwierdzona w badanym własnym częstość otępienia po 12 miesiącach od wystąpienia udaru była najbardziej zbliżona do badania Henon i wsp. [65], którzy stosowali podobne metody jego oceny. W porównaniu do badań pochodzących z ośrodków włoskich lub amerykańskich stwierdzona częstość otępienia jest wysoka. Jednak należy podkreślić, że badacze włoscy [60] stawiali rozpoznanie otępienia jedynie na podstawie subiektywnej oceny, a zgodność ocen pomiędzy stawiającymi diagnozę była niska. Badacze amerykańscy [156] do postawienia rozpoznania otępienia stosowali co prawda ocenę neuropsychologiczną, ale była ona bardzo skrócona. Dlatego można przypuszczać, że częstość otępienia 12 miesięcy po udarze była w tych badaniach prawdopodobnie znacznie zaniżona.

Zaobserwowano, że ryzyko wystąpienia otępienia jest najwyższe w pierwszych miesiącach po udarze. Maleje ono w kolejnych miesiącach od zachorowania, ale ryzyko jest w dalszym ciągu podwyższone w stosunku do populacji osób bez udaru [5, 39, 84, 134]. Osoby, które funkcjonują prawidłowo w zakresie funkcji poznawczych 3 miesiące po udarze w porównaniu do osób bez udaru, mają od 6 do 9 razy większe ryzyko wystąpienia otępienia w pierwszym roku od jego wystąpienia [84, 156].

W długoterminowym badaniu obserwacyjnym, w którym średni czas obserwacji wynosił 21,1 miesięcy, i do którego włączono 334 chorych z udarem bez otępienia oraz 241 osób z grupy kontrolnej bez udaru i sprawnych poznawczo, ryzyko rozwoju otępienia w grupie osób z udarem wynosiło 8,49 przypadków na 100 osobo-lat w porównaniu do grupy kontrolnej, gdzie ryzyko rozwoju otępienia wynosiło

1,37 przypadków na 100 osobo-lat [39]. Tatemichi i wsp. [154] obserwując 610 chorych z udarem i bez cech otępienia bezpośrednio po udarze stwierdzili, że ryzyko rozwoju otępienia u chorych z udarem w wieku pomiędzy 60 a 84 rokiem życia wynosi 6,7% oraz 26,5% u chorych powyżej 85 roku życia.

Badanie własne wykazało następujące niezależne czynniki ryzyka otępienia 12 miesięcy po udarze mózgu: starszy wiek oraz większy deficyt neurologiczny przy przyjęciu w grupie osób z udarem zarówno niedokrwiennym jak i krwotocznym oraz starszy wiek i większy poziom niepełnosprawności przy wypisie ze szpitala u osób z udarem niedokrwiennym.

Analizując czynniki ryzyka dla otępienia 12 miesięcy po udarze, uzyskano wyniki zbliżone do analizy po 3 miesiącach. Wpływ na to miała mała liczba chorych, u których doszło do rozwoju otępienia pomiędzy 3 a 12 miesiącem po udarze.

W badanym materiale wiek był niezależnym czynnikiem ryzyka dla otępienia również 12 miesięcy po udarze, co jest zgodne z wynikami innych badań [5, 75, 156].

Osoby z otępieniem częściej miały wykształcenie podstawowe w porównaniu do osób bez otępienia, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie. Podobne wykiki uzyskali Inzitari i wsp. [72] oraz Altieri i wsp. [5]. Jedynie Tatemichi i wsp. wykazali statystycznie znamienne wpływ niższego wykształcenia na rozwój otępienia rok po udarze [19].

5.3.1. Choroby naczyniowe a rozwój otępienia

Analizując rozkład chorób naczyniowych u osób z i bez otępienia po udarze zaobserwowano, że w analizie jednoczynnikowej nadciśnienie tętnicze oraz zawał mięśnia sercowego w wywiadzie występowały statystycznie znamienne częściej u osób z otępieniem 12 miesięcy po udarze w porównaniu do osób bez otępienia. Choroba niedokrwienna serca, migotanie przedsionków, cukrzyca i migrena występowały również częściej u osób z PSD, choć różnice te nie były statystycznie znamienne. W badaniu Inzitariego i wsp. [72] wśród naczyniowych czynników ryzyka w analizie jednoczynnikowej oraz w analizie regresji logistycznej migotanie przedsionków oraz przebyty wcześniej udar niedokrwienny występowały statystycznie znamienne częściej wśród osób z otępieniem w porównaniu do osób zdrowych.

Rola chorób naczyniowych i ich związku z otępieniem była przedmiotem wcześniejszych badań. Sulkava i Erkinjuntti [149] wśród 133 osób z VaD zidentyfikowali 6 osób, u których wystąpił bezpośredni związek czasowy pomiędzy otępieniem a spadkiem ciśnienia i/lub zaburzeniami rytmu serca, wynikiem których była hipoperfuzja. Skoog i wsp. [145] wykazali, że u 4,1% spośród 147 osób z otępieniem, hipoperfuzja była pierwotną przyczyną jego rozwoju. Cooper i Mungas [27] porównując kilkusetosobowe grupy chorych z VaD i AD stwierdzili, że osoby z otępieniem naczyniopochodnym częściej w przeszłości poddane były znieczuleniu ogólnoustrojowemu w porównaniu do osób z AD. W badaniach Meyera i wsp. [108] wykazano, że hipoperfuzja mózgu może prowadzić do obniżenia sprawności intelektualnej. Badania prowadzone na zwierzęcych modelach hipoperfuzji mózgowej wykazały, że powoduje ona zwiększenie ekspresji mRNA białka prekursorowego amyloidu [142]. Obserwacje te poparte są coraz większą liczbą doniesień podnoszących wpływ naczyniowych czynników ryzyka na rozwój zarówno VaD jak również AD. Takie czynniki ryzyka hipoperfuzji mózgowej, jak np.: migotanie przedsionków, czy nadciśnienie tętnicze zostały zidentyfikowane jako czynniki ryzyka AD. Być może poprzez wpływ na perfuzję mózgową, choroby naczyniowe mogą stanowić czynnik wyzwalający proces amyloidogenezy, który doprowadza do rozwoju późnych przypadków otępienia po udarze. Z drugiej jednak strony, występowanie chorób naczyniowych u osób z udarem, jaki i samo przebycie udaru powoduje wzrost ryzyka kolejnego udaru, i również rozwoju otępienia [39].

5.3.2. Czynniki kliniczne, radiologiczne i dane laboratoryjne a rozwój otępienia

W badaniu własnym, podobne jak w badaniu Inzitariego i wsp. [69], nie potwierdzono związku pomiędzy udarem w półkuli dominującej a rozwojem PSD w modelu regresji logistycznej. Nie stwierdzono również związku pomiędzy PSD a rodzajem zespołu udarowego. W badaniu własnym u osób z PSD częściej rozpoznawano TACI i PACI (Tabela 19) jednak różnice te nie były istotne statystycznie. W badaniu Inzitariego i wsp. [70], osoby z PSD miały statystycznie znamienne częściej rozpoznany LACI w porównaniu do osób bez otępienia, jednak różnice te nie były istotne statystycznie.

Badanie własne wykazało, że osoby z otępieniem miały częściej wyższy wynik w RS przy wypisie ze szpitala oraz niższy wynik w skali SSS przy przyjęciu do szpitala w porównaniu do osób bez otępienia. W analizie regresji logistycznej

związek pomiędzy PSD a uzyskanym wynikiem w RS pozostał znamieny dla grupy osób z udarem niedokrwiennym. W badaniu Inzitariego i wsp. [72] wynik w RS > 2 pkt przed przyjęciem do szpitala był niezależnym czynnikiem ryzyka otępienia po roku od udaru.

W badanym materiale wykazano również, że leukoarajoza jest niezależnym czynnikiem ryzyka dla PSD po 12 miesiącach od udaru. Wpływ ten okazał się niezamienny statystycznie w analizie regresji logistycznej. Wynik ten można tłumaczyć przytaczając argumenty opisane już w dyskusji wyników dla PSD 3 miesiące po udarze. W innych badaniach, oceniających czynniki ryzyka otępienia po roku od udaru nie analizowano tego związku.

W analizie jednoczynnikowej jako niezależne czynniki ryzyka dla PSD zidentyfikowano również: niższy poziom fibrynogenu (w grupie chorych z udarem niedokrwiennym) oraz niższy poziom albumin (w grupie chorych z udarem niedokrwiennym i krwotocznym). Jednak zmienne te nie osiągnęły znamienności statystycznej w analizie regresji logistycznej. Badania dotyczące związku chorób naczyniowych i procesów zapalnych wykazały, że podwyższony poziom czynników hemostatycznych i zapalnych jest związany z ryzykiem wystąpienia ponownego udaru lub innego incydentu naczyniowego [40]. Obniżony poziom albumin mógł być związany z większą produkcją białek ostrej fazy, tj.: białka C-reaktywnego, fibrynogenu podczas udaru i silniejszą reakcją zapalną. Ponieważ wiadomo, że w etiologii AD odgrywają rolę również procesy zapalne, wyzwolenie takiego procesu w przebiegu udaru może być związane z rozwojem zmian zwyrodnieniowych, które leżą u podłoża przypadków otępienia występującego po roku od zachorowania.

5.4. Czynniki ryzyka zgonu po udarze

5.4.1. Ryzyko zgonu po 3 miesiącach od udaru

Niewiele jest badań dotyczących czynników ryzyka zgonu po udarze w kontekście otępienia przedudarowego. W badaniu Barby i wsp. [12] niezależnymi predyktorami zgonu do 3 miesiąca po udarze były: starszy wiek, choroba serca i udar mózgu w wywiadzie, niższy wynik w skali Barthel przy wypisie ze szpitala oraz obecność otępienia przedudarowego. W badaniu Henon i wsp. [66] niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu do 6 miesiąca były: starszy wiek, większy deficyt neurologiczny przy przyjęciu, udar krwotoczny oraz nawrót udaru. Obecność otępienia przedudarowego nie była związana ze wzrostem ryzyka zgonu. Badanie własne wykazało, że osoby, które zmarły do 3 miesiąca po udarze, w analizie jednoczynnikowej były statystycznie znamienne starsze, rzadziej otyłe oraz częściej miały migrenę w wywiadzie. Osoby zmarłe również częściej miały udar w zakresie całego przedniego kręgu unaczynienia, większy deficyt neurologiczny przy przyjęciu i większy stopień niepełnosprawności przy wypisie ze szpitala. Rzadziej też stwierdzano u nich obrzęk mózgu w badaniu TK. W grupie tej obserwowano również wyższy odczyn Biernackiego oraz wyższą liczbę leukocytów i stężenie kreatyniny w pierwszej dobie po przyjęciu, w porównaniu do grupy kontrolnej. Jednak w analizie regresji logistycznej tylko większy deficyt neurologiczny przy przyjęciu był niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu do 3. miesiąca od wystąpienia udaru. Wyniki własne częściowo potwierdziły rezultaty badania Henon i wsp. [66], nie potwierdziły natomiast wyników badania Barby i wsp. [12].

5.4.2. Czynniki ryzyka zgonu po 12 miesiącach od udaru

W badaniu Barby i wsp. [12] niezależnymi predyktorami zgonu do 2 lat po udarze były: starszy wiek, niższy wynik w BI przy wypisie ze szpitala, przebycie kolejnego udaru mózgu oraz obecność otępienia podudarowego. W badaniu Henon i wsp. [66] niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu do 3 lata od zachorowania były: starszy wiek, nawrót udaru oraz otępienie poudarowe.

Badanie własne wykazało, że osoby, które zmarły do 12 miesiąca po udarze, w analizie jednoczynnikowej były statystycznie znamienne starsze i częściej miały udar niedokrwienny w wywiadzie. Osoby te również znamienne częściej były

otępiały przy przyjęciu do szpitala oraz po 3 miesiącach. Osoby zmarłe miały również większy deficyt neurologiczny przy przyjęciu oraz większy stopień niepełnosprawności przy wypisie ze szpitala a także rzadziej obrzęk mózgu w badaniu TK. Zmarli mieli również wyższe: odczyn Biernackiego, liczbę leukocytów, stężenie kreatyniny i cholesterolu całkowitego w pierwszej dobie hospitalizacji w porównaniu do osób, które przeżyły. Jednak w analizie regresji logistycznej jedynie starszy: wiek, udar mózgu w wywiadzie oraz wyższy odczyn Biernackiego były niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu pomiędzy 3. a 12. miesiącem od zachorowania.

Nie potwierdzono wyników badań w których wykazano, że obecność otępienia wpływa na rokowanie po udarze. Pomimo, że w analizie jednoczynnikowej stwierdzono, że zarówno Pre-SD jak i PSD, oraz obie te drupy analizowane razem są czynnikiem ryzyka zgonu do 12. miesiąca od zachorowania, w analizie regresji logistycznej wynik ten nie osiągnął znamienności statystycznej. Czas obserwacji chorych po darze w badaniu własnym wynosił 12 miesięcy, krócej niż w badaniu Barby i wsp. [12] oraz Henon i wsp. [66], co mogło być zbyt krótkim okresem by doszło do ujawnienia wpływu PSD na ryzyko zgonu.

6. Wnioski

1. Częstość otępienia przedudarowego w badanej populacji chorych z udarem wynosiła 12% i nie odbiegała od częstości tego otępienia stwierdzanej w populacjach krajów zachodnich. Czynniki ryzyka Pre-SD były: płeć żeńska, przebyty wcześniej udar niedokrwienny, większa liczba starych ognisk niedokrwiennych stwierdzanych w badaniu TK oraz wyższy poziom γ -globulin w surowicy.

2. Otępienie poudarowe 3 miesiące od zachorowania stwierdzono u 22,6% chorych w badanej populacji. Czynniki ryzyka jego wystąpienia były: starszy wiek, cukrzyca, oraz większy deficyt neurologiczny przy przyjęciu zarówno w grupie osób z udarem niedokrwiennym jak i w grupie osób z udarem niedokreinnym i krwotokiem śródmózgowym analizowanych łącznie.

3. Po 12 miesiącach od zachorowania otępienie rozpoznano u 24,6% badanych. Czynniki ryzyka dla otępienia 12 miesiące po udarze w grupie osób z udarem niedokrwiennym i krwotokiem śródmózgowym były: starszy wiek oraz większy deficyt neurologiczny przy przyjęciu do szpitala. W grupie osób z udarem niedokrwiennym czynnikami ryzyka były: starszy wiek oraz większy stopień niepełnosprawności przy wypisie ze szpitala.

4. Nie stwierdzono zwiększonego wczesnego ryzyka zgonu u chorych z Pre-SD w porównaniu do osób bez otępienia. Obecności PSD 3 miesiące po udarze również nie wiązała się ze wzrostem późnego ryzyka zgonu, pomiędzy 3. a 12. miesiącem od zachorowania w porównaniu do osób bez otępienia.

7. Streszczenie

Otępienie poudarowe to każdy rodzaj otępienia ujawniający się po udarze niezależnie od jego prawdopodobnej przyczyny. Uważa się, że może być ono wynikiem zmian o różnej etiologii: naczyniowych, zwyrodnieniowych, zmian w istocie białej oraz procesów związanych ze starzeniem się mózgu. Patofizjologiczny związek między udarem a otępieniem jest słabo poznany. Coraz więcej mówi się na temat wspólnych patomechanizmów niedokrwienia oraz procesu zwyrodnieniowego mózgu.

Częstość otępienia poudarowego 3 miesiąc po udarze ocenia się na 6% do 31,8%. Tak duża rozpiętość wyników jest efektem stosowania bardzo różnych kryteriów rekrutacji do badań oraz różnych kryteriów diagnostycznych dla oceny otępienia. Na częstość otępienia poudarowego wpływ ma również ocena otępienia przedudarowego, które stwierdza się u od 9,2% do 16,3% chorych przy przyjęciu do szpitala.

Starszy wiek jest jedynym czynnikiem ryzyka otępienia poudarowego nie budzącym kontrowersji. Rola innych czynników: demograficznych, radiologicznych, klinicznych lub związanych z udarem nie jest jednoznaczna, co wynika prawdopodobnie z dużego zróżnicowania populacji poddanych badaniom oraz różnych kryteriów diagnostycznych dla jego potencjalnych czynników ryzyka. Do tej pory wykazano, że na rozwój otępienia poudarowego mają wpływ: rasa czarna, niższe wykształcenie, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, korowy zanik mózgu, zaburzenia rytmu serca, udar niedokrwienno w wywiadzie, afazja, większy deficyt neurologiczny przy przyjęciu, obniżenie sprawności intelektualnej przed udarem oraz obecność zmian w istocie białej mózgu. Wśród czynników ryzyka związanych z udarem wymienia się: zawał lewej półkuli mózgu, mnogie zawały lakunarne, zawał w zakresie tętnicy środkowej mózgu, oraz większą średnią objętość ogniska zawałowego mierzonego w obrazie TK.

Obecność otępienia przed- i poudarowego wpływa na rokowanie. Śmiertelność u osób z otępieniem jest większa w porównaniu do osób bez otępienia, zarówno w prognozie długo- jak i krótkoterminowej.

Powyższe doniesienia w literaturze skłoniły do przeprowadzenia badania, którego celem było:

- Ocena częstości otępienia przedudarowego i czynników ryzyka jego wystąpienia.
- Ocena częstości otępienia poudarowego 3 miesiące po udarze mózgu i czynników ryzyka jego wystąpienia.
- Ocena częstości otępienia poudarowego 12 miesięcy po udarze mózgu i czynników ryzyka jego wystąpienia.
- Ocena wpływu otępienia przed- i poudarowego na wczesne i późne rokowanie po udarze mózgu.

Badanie przeprowadzono w grupie 250 pacjentów w wieku powyżej 40 lat z rozpoznaniem udaru mózgu, hospitalizowanych w Oddziale Udarowym Kliniki Neurologii w Krakowie. Oceny otępienia przed udarem dokonywano na podstawie informacji uzyskanych od opiekuna chorego, przy użyciu „Kwestionariusza dotyczącego sprawności intelektualnej u osób starszych” do 48 godzin od zachorowania. Po 3 i 12 miesiącach oceniano obecność otępienia poudarowego na podstawie badania funkcji poznawczych w czasie wizyty kontrolnej, a u osób, które nie zgłosiły się na badanie, na podstawie Kwestionariusza. Rozpoznanie otępienia stawiano w oparciu o kryteria diagnostyczne według DSM-IV. Informacji dotyczących czynników ryzyka dla otępienia po i przed udarowego zbierano za pomocą specjalnie przygotowanej ankiety. Analizę statystyczną przeprowadzono na komputerze PC przy użyciu oprogramowania „SPSS” dla platformy Windows, wersja 10.0. Do porównania wyników pomiędzy poszczególnymi grupami dla zmiennych nominalnych zastosowano test χ^2 , a dla zmiennych ciągłych - test U Mann-Witney’a. Za istotne statystycznie przyjęto $p < 0,05$.

W badaniu własnym otępienie przedudarowe stwierdzono u 12,0% osób przyjętych do szpitala z powodu udaru. Po 3 miesiącach u 31,4% chorych stwierdzono otępienie, z czego u 11,3% występowało ono już przy przyjęciu do szpitala. Po roku otępienie obecne było u 24,6% osób z czego u 4,5% osób z tej grupy rozwinęło się ono pomiędzy 3. a 12. miesiącem od zachorowania.

Badanie własne wykazało, że czynnikami ryzyka dla otępienia przedudarowego są: płeć żeńska, udar niedokrwienny w wywiadzie, liczba starych zmian naczyniowych w badaniu TK oraz wyższy poziom γ -globulin w surowicy.

Dla otępienia 3 miesiące po udarze stwierdzono następujące czynniki ryzyka: starszy wiek, cukrzycę oraz większy deficyt neurologiczny przy przyjęciu do szpitala w grupie chorych z udarem niedokrwiennym i krwotokiem śródmózgowym oraz w grupie osób z udarem niedokrwiennym.

Dla otępienia 12 miesięcy po udarze stwierdzono następujące czynniki ryzyka: starszy wiek oraz większy deficyt neurologiczny przy przyjęciu do szpitala w grupie osób z udarem niedokrwiennym i krwotokiem śródmózgowym oraz starszy wiek i wyższy wynik w Skali Rankina przy wypisie ze szpitala w grupie osób z udarem niedokrwiennym.

Większy deficyt neurologiczny przy przyjęciu do szpitala był niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu po 3 miesiącach od udaru.

Czynniki ryzyka zgonu do 12. miesiąca od zachorowania były: starszy wiek, udar niedokrwienny w wywiadzie oraz wyższy odczyn Biernackiego w pierwszej dobie hospitalizacji.

Podsumowując, w populacji osób hospitalizowanych w Oddziale Udarowym Kliniki Neurologii w Krakowie około jedna trzecia osób przyjętych z powodu udaru spełniała kryteria rozpoznania otępienia 3 miesiące po udarze, z czego u około 30% osób z tej grupy otępienie było obecne już przy przyjęciu do szpitala.

Większość przypadków otępienia wystąpiło do 3 miesiąca po udarze mózgu. Pomiędzy 3 a 12 miesiącem nowe przypadki otępienia rozpoznano jedynie u 4,5% badanych.

Czynniki ryzyka otępienia przedudarowego różniły się od czynników ryzyka otępienia po udarze mózgu.

Obecność otępienia przed udarem mózgu nie wpływała na wczesne rokowanie. Obecność otępienia 3 miesiące po udarze nie wiązała się ze zwiększonym ryzykiem zgonu do 12 miesiąca od zachorowania w porównaniu do grupy kontrolnej.

The risk of dementia is increased in patients who had a stroke. The prevalence of post-stroke dementia (PSD) three months after stroke ranges from 6% to 31.8%. Post-stroke dementia includes any type of dementia occurring after stroke but the mechanisms related to its development are still not well identified. Cumulative effect of cerebrovascular lesions, neurodegenerative pathology as well as white matter changes and aging are considered in development of PSD.

When assessing PSD it is very important to evaluate prior cognitive abilities since one tenth to one sixth of patients admitted to the hospital with stroke already have pre-stroke dementia (Pre-SD).

Increasing age is commonly recognized as a risk factor for PSD, but data concerning other factors are inconclusive. So far the following factors were found to increase the risk of dementia across the studies: black race, lower level of education, prior cognitive decline, diabetes mellitus, arterial hypertension, myocardial infarction, atrial fibrillation, cigarette smoking, previous stroke, severity of clinical deficit on admission, aphasia, size and site of vascular lesion, lacunar infarcts, middle cerebral artery infarction, cerebral atrophy and severity of leukoaraiosis on computer tomography (CT)

Dementia influences the outcome in short and long prognosis.

So far, there was no study assessing the prevalence of pre- and post-stroke dementia as well as their risk factors in Polish population.

The aim of this study was:

- To determine prevalence of Pre-SD and risk factors for its development.
- To determine prevalence of PSD 3 months after stroke and risk factors for its development.
- To determine prevalence of PSD 12 months after stroke and risk factors for its development.
- To assess the influence of dementia on early and late prognosis.

Consecutive patients admitted to the Department of Neurology, University Hospital in Cracow, Poland, from the 1st of January 2000 to the 30th of March 2001 with ischemic or hemorrhagic stroke were included in the study. Patients younger than 40 years, with stroke associated with other primary brain lesion (e.g. tumour, trauma) as well as patients without a reliable informant or transferred from another hospital were excluded from the study. The demographic data, history of previous disease and

habits, vascular risk factors, radiological and biochemical data on admission were recorded. Pre-stroke cognitive decline was evaluated using the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE). Patients with IQCODE score ≥ 104 were classified as having Pre-SD. The patients, who survived, underwent neurological and neuropsychological examination during the follow-up visit 3 and 12 months after stroke. All patients or patients' close relatives gave informed consent prior to their inclusion in the study. The DSM-IV definition for dementia was used.

The statistical analyses were performed using SPSS for Windows v. 10.0. As most continuous variables showed significant departures from normality, the nonparametric Mann-Whitney's U test was used for them instead of ANOVA. The χ^2 test was used for dichotomous and other categorical variables. All variables with $P < 0.1$ in the univariate analysis were included in a multivariate analysis with a backward stepwise logistic regression to identify independent predictors of PSD. Before the logistic regression was applied, multicollinearity among selected variables was assessed by means of Pearson's r in the case of the relationship between continuous variables and continuous versus dichotomous variables. The odds ratios and 95% confidence intervals were estimated from the regression coefficients. $P < 0.05$ was considered as significant.

Pre-stroke dementia was found in 12% of 250 stroke patients. In logistic regression analysis female gender history of previous stroke, the number of old infarcts on CT and serum γ -globulins level were independently associated with pre-stroke dementia.

Post-stroke dementia was diagnosed in 31.4% of stroke survivors at month-3. Factors independently associated with PSD were: increasing age, diabetes mellitus, and more severe neurological deficit on admission in the whole population including both ischemic and hemorrhagic stroke and in patients only with ischemic stroke.

After one year dementia was diagnosed in 24% of patients; in 4.5% of them dementia was diagnosed first time between 3 and 12 month after stroke. Factors independently associated with PSD were: increasing age and more severe neurological deficit on admission in the whole population including both ischemic and hemorrhagic stroke and increasing age and higher level of dependency at discharge from the hospital in patients with ischemic stroke.

In hospitalized population, about one third of stroke patient was demented 3 months after stroke, and about one third of them had been already demented before admission to the hospital. The incidence of dementia was highest in first months following stroke. The risk factors for Pre-SD differ from those of PSD. Dementia after stroke does not influence short and long time prognosis: people with Pre-SD and PSD did not have higher risk of mortality when compared to non-demented.

8. Aneks

IQCODE

The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly.

Ankieta

dotycząca sprawności funkcji poznawczych u osób w starszym wieku.

Proszę zastanowić się na tym jaka jest różnica pomiędzy obecnym zachowaniem Pana/i członka rodziny/przyjaciela obecnie w porównaniu do jego/jej zachowania się 10 lat temu. 10 lat temu był rok 19.....

Poniżej opisane są sytuacje, w których osoba której dotyczy ten formularz musi posłużyć się swą pamięcią, inteligencją. Proszę postarać się ocenić, czy przez te 10 lat doszło do pogorszenia lub może poprawy, czy też nie zaszły żadne zmiany w sposobie codziennego zachowania, funkcjonowania badanej osoby w poniżej podanych sytuacjach. Proszę zwrócić uwagę na **porównanie** sposobu zachowania osoby **obecnie i 10 lat temu**.

Jeżeli osoba, której dotyczy ten formularz 10 lat temu zapominała gdzie odłożyła jakąś rzecz i obecnie także zapomina powinien Pan/i zakreślić odpowiedź:

Brak istotnej zmiany w zachowaniu.

Data :

Imię i nazwisko pacjenta:

Rodzaj pokrewieństwa / znajomości osoby wypełniającej ankietę

w stosunku do pacjenta:

Proszę zaznaczyć zaobserwowane zmiany przez zakreślenie kółkiem właściwej odpowiedzi.

W porównaniu do 10 lat wstecz, osoba której dotyczy ten formularz:

	1	2	3	4	5
1. Rozpoznaje twarze osób z rodziny i przyjaciół.	znaczna poprawa	lekka poprawa	brak istotnych zmian	lekkie pogorszenie	znaczne pogorszenie
2. Pamięta imiona osób z rodziny i przyjaciół.	znaczna poprawa	lekka poprawa	brak istotnych zmian	lekkie pogorszenie	znaczne pogorszenie
3. Pamięta rzeczy dotyczące rodziny i przyjaciół (np. zawód, dzień urodzin, adresy).	znaczna poprawa	lekka poprawa	brak istotnych zmian	lekkie pogorszenie	znaczne pogorszenie
4. Pamięta rzeczy które miały niedawno miejsce.	znaczna poprawa	lekka poprawa	brak istotnych zmian	lekkie pogorszenie	znaczne pogorszenie
5. Potrafi odtworzyć rozmowę sprzed kilku dni.	znaczna poprawa	lekka poprawa	brak istotnych zmian	lekkie pogorszenie	znaczne pogorszenie
6. Zapomina w środku rozmowy co chciał/a powiedzieć.	znaczna poprawa	lekka poprawa	brak istotnych zmian	lekkie pogorszenie	znaczne pogorszenie
7. Pamięta swój adres i numer telefonu.	znaczna poprawa	lekka poprawa	brak istotnych zmian	lekkie pogorszenie	znaczne pogorszenie
8. Orientuje się jaki jest dzień tygodnia, miesiąc, rok.	znaczna poprawa	lekka poprawa	brak istotnych zmian	lekkie pogorszenie	znaczne pogorszenie
9. Pamięta gdzie zazwyczaj trzymane są różne rzeczy.	znaczna poprawa	lekka poprawa	brak istotnych zmian	lekkie pogorszenie	znaczne pogorszenie
10. Umie przypomnieć sobie gdzie można znaleźć rzeczy odłożone w inne niż zazwyczaj miejsce.	znaczna poprawa	lekka poprawa	brak istotnych zmian	lekkie pogorszenie	znaczne pogorszenie
11. Umie przystosować się do zmian w codziennym planie dnia.	znaczna poprawa	lekka poprawa	brak istotnych zmian	lekkie pogorszenie	znaczne pogorszenie
12. Umie posługiwać się zmechanizowanym sprzętem gospodarstwa domowego.	znaczna poprawa	lekka poprawa	brak istotnych zmian	lekkie pogorszenie	znaczne pogorszenie
13. Jest w stanie nauczyć się jak używać nowych przyrządów lub maszyn w gospodarstwie domowym.	znaczna poprawa	lekka poprawa	brak istotnych zmian	lekkie pogorszenie	znaczne pogorszenie

14. Posiada ogólną zdolność uczenia się różnych nowych rzeczy.	znaczna poprawa	lekka poprawa	brak istotnych zmian	lekkie pogorszenie	znaczne pogorszenie
15. Pamięta wydarzenia które miały miejsce w jego / jej młodości.	znaczna poprawa	lekka poprawa	brak istotnych zmian	lekkie pogorszenie	znaczne pogorszenie
16. Pamięta rzeczy których nauczył(a) się w młodości.	znaczna poprawa	lekka poprawa	brak istotnych zmian	lekkie pogorszenie	znaczne pogorszenie
17. Rozumie znaczenie rzadko używanych słów.	znaczna poprawa	lekka poprawa	brak istotnych zmian	lekkie pogorszenie	znaczne pogorszenie
18. Rozumie artykuły z czasopism lub gazet.	znaczna poprawa	lekka poprawa	brak istotnych zmian	lekkie pogorszenie	znaczne pogorszenie
19. Jest zdolny śledzić przebieg akcji w książkach lub serialach telewizyjnych.	znaczna poprawa	lekka poprawa	brak istotnych zmian	lekkie pogorszenie	znaczne pogorszenie
20. Daje sobie radę z napisaniem listu do przyjaciela lub w sprawach służbowych.	znaczna poprawa	lekka poprawa	brak istotnych zmian	lekkie pogorszenie	znaczne pogorszenie
21. Orientuje się w ważnych wydarzeniach historycznych.	znaczna poprawa	lekka poprawa	brak istotnych zmian	lekkie pogorszenie	znaczne pogorszenie
22. Podejmuje decyzje dotyczące codziennych spraw.	znaczna poprawa	lekka poprawa	brak istotnych zmian	lekkie pogorszenie	znaczne pogorszenie
23. Umie właściwie gospodarować pieniędzmi na zakupach.	znaczna poprawa	lekka poprawa	brak istotnych zmian	lekkie pogorszenie	znaczne pogorszenie
23. Potrafi zajmować się finansami (np. emerytura, renta, załatwienie spraw w banku, na poczcie).	znaczna poprawa	lekka poprawa	brak istotnych zmian	lekkie pogorszenie	znaczne pogorszenie
24. Daje sobie radę z innymi problemami życia codziennego (umie określić jak dużo kupić żywności, na kiedy planowane są odwiedziny przyjaciół).	znaczna poprawa	lekka poprawa	brak istotnych zmian	lekkie pogorszenie	znaczne pogorszenie
26. Umie zorientować się, co się wokół niego / niej dzieje, rozumie dlaczego tak się dzieje.	znaczna poprawa	lekka poprawa	brak istotnych zmian	lekkie pogorszenie	znaczne pogorszenie

9. Piśmiennictwo

1. Agüero-Thorres H, Fratiglioni L, Guo Z, Viitanen M, Winblad B: Mortality from dementia in advanced age: a 5-year follow-up study of incident dementia cases. *J Clin Epidemiol*, 1999, 52, 737-743.
2. Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, Cooper NR, Eikelenboom P, Emmerling M, Fiebich BL, Finch CE, Frautschy S, Griffin WS, Hampel H, Hull M, Landreth G, Lue L, Mrazek R, Mackenzie IR, Mc Geer PL, O'Banion MK, Pachter J, Pasinetti G, Plata-Salaman C, Rogers J, Rydel R, Shen Y, Streit W, Strommeyer R, Tooyoma I, Van Muiswinkel FL, Veerhuis R, Walker D, Webster S, Wegrzyniak B, Wenk G, Wyss-Coray T: Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2000, 21, 383-421.
3. Alex M, Baron EK, Goldenberg S, Blumenthal HT: An autopsy study of cerebrovascular accident in diabetes mellitus. *Circulation*, 1962, 25, 663-673
4. Alexander M, Freeman M. Amnesia after anterior communicating artery aneurysm rupture. *Neurology*, 1984, 34, 752-757.
5. Altieri M, Di Piero V, Pasquini M, Gasparini M, Vanacore N, Vicenzini E, Lenzi GL: Delayed poststroke dementia. A 4-year follow-up study. *Neurology*, 2004, 62, 2193-2197.
6. The American Psychiatric Association, Committee on Nomenclature, and Statistics. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
7. Andersen G, Vestergaard K, Ostergaard Riis J, Ingemsen-Nielsen M: Intellectual impairment in the first year following stroke compared to an age-matched population sample. *Cerebrovasc Dis*, 1996, 6, 363-369.
8. Appelros P, Nydevik I, Seiger A, Terent A: Predictors of severe stroke: influence of pre-existing dementia and cardiac disorders. *Stroke*, 2002, 33, 2357-2362.
9. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C: Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*, 1991, 337, 1521-1526.
10. Barba R, Castro MD, del Mar Morin M, Rodriguez-Romero R, Rodriguez-Garcia E, Canton R, Del Ser T: Pre-stroke dementia. *Cerebrovasc Dis*, 2001, 11, 216-224.

11. Barba R, Martinez-Espinosa S, Rodrigues-Garcia, Pondal M, Vivancos J, Del Ser T: Poststroke dementia. Clinical features and risk factors. *Stroke*, 2000, 31, 1494-1501.
12. Barba R, Morin MM, Cemillan C, Delgado C, Domingo J, Del Ser T: Previous and incident dementia as risk factors for mortality in stroke patients. *Stroke*, 2002, 33, 1993-1998.
13. Barnes AJ, Locke P, Scudder PR, Dormandy TL, Dormandy JA, Slack J: Is hyperviscosity a treatable component of diabetic microcirculatory disease? *Lancet*, 1997, 15, 789-791.
14. Bath N, Boguslavsky J, Caplan L: Thalamic infarcts and hemorrhages. w: *Stroke syndromes*, red. Boguslavsky J, Caplan L, str. 169-181, Cambridge University Press, Cambridge, 1995.
15. Benson D, Cummings J, Tsai S: Angular gyrus syndrome simulating Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 1982, 39, 616-620.
16. Bentsen N, Larsen B, Lassen NA: Chronically impaired autoregulation of cerebral blood flow in long-term diabetics. *Stroke*, 1975, 6, 497-502.
17. Berthier E, Broussole E, Garcia-Jacquier M, Tommasi M, Chazot G: Leucoencephalopathie arteriolathique: etude anatomoclinique d'un cas. *La Revue Neurologique*, 1992, 148, 146-149.
18. Blondal H, Gudmundsson G, Benedikz E, Johannesson G: Dementia in hereditary cystatin C amyloidosis. *Prog Clin Biol Res*, 1989, 317, 157-164.
19. Boone KB, Miller BL, Lesser IM, Mehringer CM, Hill-Gutierrez E, Goldberg MA, Berman NG: Neuropsychological correlates of white-matter lesions in healthy elderly subjects. A threshold effect. *Arch Neurol*, 1992, 49, 549-554.
20. Bornstein NM, Gur AY, Treves TA, Reider-Grosswasser I, Aronovich BD, Klimkovitzky SS, Varssano D, Korczyn AD: Do silent brain infarctions predict the development of dementia after first ischemic stroke? *Stroke*, 1996, 27, 904-905.
21. Breteler MM, van Amerongen NM, van Swieten JC, Claus JJ, Grobbee DE, van Gijn J, Hofman A, van Harskamp F: Cognitive correlates of ventricular enlargement and cerebral white matter lesions on magnetic resonance imaging. The Rotterdam Study. *Stroke*, 1994, 25, 1109-15.
22. Broe M, Kril J, Halliday GM: Astrocytic degeneration relates to the severity of disease in frontotemporal dementia. *Brain*, 2004, 127, 2214-2220.
23. Brun A, Englund E: Neuropathological brain mapping. *Dement Geriatr Cogn*

- Disord, 1997, 8, 123-127.
24. Corsari B, Manara O, Agostinis C, Camerlingo M, Casto L, Galavotti B, Partziguian T, Servalli MC, Cesana B, Belloni G, Mamoli A: Dementia after first stroke. *Stroke*, 1996, 27, 1205-1210.
 25. Chandra V, Ganguli M, Pandav R, Johnston J, Belle S, DeKosky ST: Prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in rural India: the Indo-US study. *Neurology*, 1998, 51, 1000–1008.
 26. Chui H. Reaching a diagnosis of a dementia subtype. w: Evidence based dementia update, red. Qizilbash N, str. 106-196, Blackwell Science Ltd, 2002.
 27. Cooper JK, Mungas D: Risk factor and behavioural differences between vascular and Alzheimer's dementias: the pathway to end-stage disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 1993, 6, 29-33.
 28. Cordoliani-Mackowiak MA, Henon H, Pruvo JP, Pasquier F, Leys D: Post-stroke dementia. Influence of hippocampal atrophy. *Arch Neurol*, 2003, 60, 585-590.
 29. Croxson SC, Jagger C: Diabetes and cognitive impairment: a community-based study of elderly subjects. *Age Ageing*, 1995, 24, 421-424.
 30. Cumings JL: Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol*, 1993, 50, 873-880.
 31. Dawe B, Procter A, Philpot M: Concepts of mild memory impairment in the elderly and their relationship to dementia: review. *Int J Geriatr Psych*, 1992, 7, 473-479.
 32. De Carli C, Murphy DG, Tranh M, Grady CL, Haxby JV, Gillette JA, Salerno JA, Gonzales-Aviles A, Horwitz B, Rapoport SI: The effect of white matter hyperintensity volume on brain structure, cognitive performance, and cerebral metabolism of glucose in 51 healthy adults. *Neurology*, 1995, 45, 2077-2084.
 33. De Jong G, van Raak L, Kessels F, Lodder J: Stroke subtype and mortality. A follow-up study in 998 patients with a first cerebral infarct. *J Clin Epidemiol*, 2003, 56, 262-268.
 34. De Reuck J, Sieben G, De Coster W, Vander Eecken H: Stroke pattern and topography of cerebral infarcts. A clinicopathological study. *Eur Neurol*, 1981, 20, 411-415.
 35. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications Report of a WHO Consultation World Health Organization, Department of Noncommunicable Disease Surveillance, Geneva, 1999 (WHO/NCD/NCS/99.2).
 36. Del Ser, Bermejo F, Portera A, Arredondo JM, Bouras C, Constantinidis J:

- Vascular dementia. A clinopathological study. *J Neurol Sci*, 1990, 96, 1-17.
37. Del-Ser T, Munoz DG, Hachinski V: Temporal pattern of cognitive decline and incontinence is different in Alzheimer's disease and diffuse Lewy body disease. *Neurology*, 1996, 46, 682-686.
 38. Desmond DW, Moroney JT, Paik MC, Sano M, Mohr JP, Aboumatar S, Tseng CL, Chan S, Williams JB, Remien RH, Hauser WA, Stern Y: Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke. *Neurology*, 2000, 14, 1124-1131.
 39. Desmond DW, Moroney JT, Sano M, Stern Y: Incidence of dementia after ischemic stroke: results of a longitudinal study. *Stroke*, 2002, 33, 2254-2260.
 40. Di Napoli M, Papa F: Villa Pini Stroke Data Bank Investigators. Inflammation, hemostatic markers, and antithrombotic agents in relation to long-term risk of new cardiovascular events in first-ever ischemic stroke patients. *Stroke*, 2002, 33, 1763-1771.
 41. Enderby PM, Wood VA, Wade DT, Langton Hewer R: The Frenchay aphasia screening test: a short, simple test for aphasia appropriate for non-specialist. *Int Rehabil Med*, 1987, 8, 166-170.
 42. Engelhart MJ, Geerlings MI, Meijer J, Kiliaan A, Ruitenberg A, van Swieten JC, Stijnen T, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM: Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: the Rotterdam study. *Arch Neurol*, 2004, 61, 668-672.
 43. Erkinjuntti T: Clinopathological study of vascular dementia. w: *Vascular dementia: current concepts*, red. Prohovnik I, Wade J, Knezevic S, Tatemichi T, Erkinjuntti T, str. 73-112, Wiley, New-York, 1996.
 44. Erkinjuntti T, Autio L, Wikstrom J: Dementia in medical wards. *J Clin Epidemiol*, 1988, 41, 123-126.
 45. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2003, 26, 5-20.
 46. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 1997, 20, 1183-1197.
 47. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, Myers RH, Pericak-Vance MA, Risch N, van Duijn CM: Effects of age, sex, and ethnicity on

- the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*, 1997, 278, 1349-1356.
48. Flicker C, Ferris SH, Reisberg B: Mild cognitive impairment in the elderly: Predictors of dementia. *Neurology*, 1991, 41, 1006-1009.
 49. Fratiglioni L, De Ronchi D, Aguero-Torres H: Worldwide prevalence and incidence of dementia. *Drugs Aging*, 1999, 15, 365-375.
 50. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: 'Mini Mental State': A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 1975, 12, 189-198.
 51. Fukutake T, Hirayama K: Familial young-onset arteriosclerotic leukoencephalopathy with alopecia and lumbago without arterial hypertension. *European Neurology*, 1995, 35, 69-79.
 52. Giround M, Lemesle M, Madinier G, Billiar T, Dumas R: Unilateral lenticular infarcts: radiological and clinical syndromes, etiology and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997, 63, 611-615.
 53. Gomez-Isla T, West HL, Rebeck GW, Harr SD, Growdon JH, Locascio JJ, Perls TT, Lipsitz LA, Hyman BT: Clinical and pathological correlates of apolipoprotein E epsilon 4 in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 1996, 39, 62-70.
 54. Go RCP, Todoru AB, Elston RC, Constantinidis J: The malignancy of dementia. *Ann Neurol*, 1978, 3, 559-561.
 55. Gorelick PB: Status of risk factors for dementia associated with stroke. *Stroke*, 1997, 28, 459-463.
 56. Gorelick PB, Brody JA, Cohen DC, Freels S, Levy P, Dollear W, Forman H, Harris Y: Risk factors for dementia associated with multiple cerebral infarcts: a case-control analysis in predominantly African-American hospital-based patients. *Arch Neurol*, 1993, 50, 714-720.
 57. Gorelick PB, Brody JA, Cohen DC, Freels S, Levy P, Dollear W, Forman H, Harris Y: Cranial computed tomographic observations in multi infarct dementia. *Stroke*, 1992, 23, 804-811.
 58. Graff-Radford N, Tranel D, Van-Hoesen G, Brandt J: Disencephalic amnesia. *Brain*, 1990, 113, 1-25.
 59. Grand MG, Kaine J, Fulling K, Atkinson J, Downton SB, Farber M, Craver J, Rice K: Cerebroretinal vasculopathy. A new hereditary syndrome. *Ophthalmology*,

1988, 95, 649-658.

60. Haass C, De Strooper B. Review: neurobiology of the presenilins in Alzheimer's disease; proteolysis holds the key. *Science*, 1999, 286, 916–919.
61. Hansen L, Salmon D, Galasko D, Masliah E, Katzman R, DeTeresa R, Thal L, Pay MM, Hofstetter R, Klauber M: The Lewy body variant of Alzheimer's disease: a clinical and pathologic entity. *Neurology*, 1990, 40, 1-8.
62. Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bull World Health Organ*, 1976, 54, 541-553.
63. Henderson AS, Eastel S, Jorm AF, Mackinnon AJ, Korten AE, Christensen H, Croft L, Jacomb PA: Apolipoprotein E allele epsilon 4, dementia, and cognitive decline in a population sample. *Lancet*, 1995, 25, 1387-1390.
64. Henon H: Neuroimaging predictors of dementia in stroke patients. *Clin Exp Hypertens*, 2002, 24, 677-86.
65. Henon H, Durieu I, Guerouaou D, Lebert F, Pasquier F, Leys D: Post-stroke dementia: incidence and relationship to pre-stroke cognitive decline. *Neurology*, 2001, 9, 1216-1222.
66. Henon H, Durieu I, Lebert F, Pasquier F, Leys D: Influence of pre-stroke dementia on early and delayed mortality in stroke patients. *J Neurol*, 2003, 250, 10-16.
67. Henon H, Pasquier F, Durieu I, Godefroy O, Lucas C, Lebert F, Leys D: Preexisting dementia in stroke Patients. Baseline frequency, associated factors, and outcome. *Stroke*, 1997, 28, 2429-2436.
68. Henon H, Pasquier F, Durieu I, Pruvo JP, Leys D: Medial temporal lobe atrophy in stroke patients: relation to pre-existing dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998, 65, 641-647.
69. Heyman A, Fillenbaum GC, Welsh-Bohmer KA, Gearing M, Mirra SS, Mohs RC, Peterson BL, Pieper CF: Cerebral infarcts in patients with autopsy-proven Alzheimer's disease. CERAD, part XVIII. *Neurology*, 1998, 159-162.
70. Hofman A, Rocca WA, Brayne C: The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980–1990 findings. *Int J Epidemiol*, 1991, 20, 736–748.
71. Inzitari D, Di Carlo A, Maschalchi M, Pragucci G, Amaducci L: The cardiovascular outcome of patients with motor impairment and extensive leukoaraiosis. *Arch Neurol*, 1995, 52, 687-691.
72. Inzitari D, Di Carlo A, Pracucci G, Lamassa M, Vanni P, Romanelli M, Spolveri S,

- Adriani P, Meucci I, Landini G, Ghetti A: Incidence and determinants of poststroke dementia as defined by an informant interview method in a hospital-based stroke registry. *Stroke*, 1998, 29, 2087-2093.
73. Inzitari D, Mascalchi M, Giordano GP, Marini P, Sita D, Abbamondi AL: Histopathological correlates of leukoaraiosis in patients with ischemic stroke. *Eur Neurol*, 1989, 29, 23-26.
74. Jellinger KA: Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *J Neural Transm*, 2002, 109, 813-836.
75. Jellinger K, Danielczyk W, Fischer P, Gabriel E: Clinico-pathological analysis of dementia disorders in the elderly. *J Neurol Sciences*, 1990, 95, 239-258.
76. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS: Stroke in patients with diabetes: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke*, 1994, 25, 1977-1984.
77. Jorm AF: Assessment of cognitive impairment and dementia using informant reports. *Clin Psychol Rev*, 1996, 16, 51-73.
78. Jorm AF, Jacomb PA: The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychol Med*, 1989, 19, 1015-1022.
79. Jorm AF, Korten AE: Assessment of cognitive decline in the elderly by informant interview. *Br J Psychiatry*, 1988, 152, 209-213.
80. Jorm AF, Korten AE, Henderson AS: The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand*, 1987, 76, 465-479.
81. Jorm AF, Scott R, Cullen JS, MacKinnon AJ: Performance of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) as a screening test for dementia. *Psychol Med*, 1991, 21, 785-790.
82. Kiers L, Davis SM, Larkins R, Hopper J, Tress B, Rossiter SC, Carlin J, Ratnaike S: Stroke topography and outcome in relation to hyperglycemia and diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, 55, 263-270.
83. Kjeldsen SE, Mundal R, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J: Exercise blood pressure predicts cardiovascular death and myocardial infarction. *Blood Press Monit*, 1997, 2, 147-153.
84. Kokmen E, Whisnant JP, O'Fallon WM, Chu CP, Beard CM: Dementia after ischemic stroke. A population-based study in Rochester, Minnesota (1960-1984). *Neurology*, 1996, 46, 154-159.
85. Konno S, Meyer JS, Terayama Y, Margishvili GM, Mortel KF: Classification,

- diagnosis and treatment of vascular dementia. *Drugs Aging*, 1997, 11, 361-373.
86. Kramer JH, Reed BR, Mungas D, Weiner MW, Chui HC: Executive dysfunction in subcortical ischemic vascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 72, 217-220.
87. Law S, Wolfson C: Validation of a French version of an informant-based questionnaire as a screening test for Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry*, 1995, 167, 541-544.
88. Le JM, Vilcek J: Interleukin 6: a multifunctional cytokine regulating immune reactions and the acute phase protein response. *Lab Invest*, 1989, 61, 588-602.
89. Leys D, Henon H, Pasquier F: White matter changes and post-stroke dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 1998, 9, 25-29.
90. Leys D, Pruvo JP, Petit H, Gaudet Y, Clarisse J: Alzheimer's disease. Statistical analysis of CT scanner data. *Rev Neurol (Paris)*, 1989, 145, 134-139.
91. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*. 2nd ed. Oxford University Press, New York, 1982.
92. Lin JH, Lin RT, Tai CT, Hsieh CL, Hsiao SF, Liu CK: Prediction of poststroke dementia. *Neurology*, 2003, 12, 343-348.
93. Lindenstrom E, Boysen G, Christiansen LW, a Rogvi Hansen B, Nielsen BW: Reliability of Scandinavian Stroke Scale. *Cerebrovasc Dis*, 1991, 1, 103-107.
94. Loeb C, Gandolfo C, Croce R: Conti M. Dementia associated with lacunar infarction. *Stroke*, 1992, 23, 1225-1229.
95. Loizou D, Jefferson J. Smith W: Subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Biswanger's type) and cortical infarcts in a young normotensive patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1982, 45, 409-417.
96. Lopez OL, Litvan I, Catt KE, Stowe R, Klunk W, Kaufer DI, Becker JT, De Kosky ST: Accuracy of four clinical diagnostic criteria for the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Neurology*, 1999, 12, 1292-1299.
97. Luis CA, Barker WW, Gajaraj K, Harwood D, Petersen R, Kashuba A, Waters C, Jimison P, Pearl G, Petito C, Dickson D, Duara R: Sensitivity and specificity of three clinical criteria for dementia with Lewy bodies in an autopsy-verified sample. *Int J Geriatr Psychiatry*, 1999, 14, 526-533.
98. Luukinen H, Koski K, Laippala P, Kivela SL: Prognosis of diastolic and systolic orthostatic hypotension in older persons. *Arch Intern Med*, 1999, 8, 273-280.
99. Madureira S, Guerreiro M, Ferro JM: Dementia and cognitive impairment three

- months after stroke. *Eur J Neurol*, 2001, 8, 621-627.
100. Mahoney FI, Barthel DW: Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J*, 1965, 15, 61-65.
101. Mattis S: Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patients. w: *Geriatric Psychiatry: A Handbook for Psychiatrists and Primary Care Physicians*, red. Bellak L, Karasu TB, str. 77-121, NY: Grune & Stratton, New York, 1976.
102. McKeith IG: Dementia with Lewy bodies. *Br J Psychiatry*, 2002, 180, 144-147.
103. McKeith I, Fairbairn A, Perry R, Thompson P, Perry E: Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *BMJ*, 1992, 305, 673-678.
104. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, Lennox G, Quinn NP, Edwardson JA, Ince PG, Bergeron C, Burns A, Miller BL, Lovestone S, Collerton D, Jansen EN, Ballard C, de Vos RA, Wilcock GK, Jellinger KA, Perry RH: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*, 1996, 47, 1113-24.
105. Megherbi SE, Milan C, Minier D, Couvreur G, Osseby GV, Tilling K, Di Carlo A, Inzitari D, Wolfe CD, Moreau T, Giroud M: European BIOMED Study of Stroke Care Group. Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke: data from the European BIOMED Stroke Project. *Stroke*, 2003, 34, 688-694.
106. Merino JG, Hachinski V: Stroke-related Dementia. *Curr Atheroscler Rep*, 2002, 4, 285-259.
107. Meyer JS, Rauch G, Crawford K, Rauch RA, Konno S, Akiyama H, Terayama Y, Haque A: Risk factors accelerating cerebral degenerative changes, cognitive decline and dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 1999, 14, 1050-1061.
108. Meyer JS, Rauch G, Rauch RA, Haque A: Risk factors for cerebral hypoperfusion, mild cognitive impairment, and dementia. *Neurobiol Aging*, 2000, 21, 161-169.
109. Morales JM, Gonzalez-Montalvo JI, Bermejo F, Del-Ser T: The screening of mild dementia with a shortened Spanish version of the "Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly". *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1995, 9, 105-111.
110. Morris JC: Dementia update 2003. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2003, 17, 245-

258.

111. Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW, Paik MC, Stern Y, Tatemichi TK: Risk factors for Incident Dementia After Stroke. Role of Hypoxic and ischemic Disorders. *Stroke*, 1996, 27, 1283-1289.
112. Moroney JT, Bagiella E, Tatemichi TK, Paik MC, Stern Y, Desmond DW: Dementia after stroke increases the risk of long-term stroke recurrence. *Neurology*, 1997, 48, 1317-1325.
113. Murayama S, Saito Y: Neuropathological diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Neuropathology*, 2004, 24, 254-260.
114. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman , Kertesz A, Robert PH, Albert M, Boone K, Miller BL, Cummings J, Benson DF: Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 1998, 51, 1546-1554.
115. Naeser M, Alexandeer MP, Helm-Estabrooks N, Levine HL, Laughlin SA, Geschwind N: Aphasia with predominantly subcortical lesion sites. *Arch Neurol*, 1982, 39, 2-14.
116. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. National Diabetes Statistics Fact Sheet: General information and national estimates on diabetes in the United States, 2000. Bethesda, Md: US Dept of Health and Human Services, National institutes of Health, 2002.
117. Neuropathology Group of Medical research Council Cognitive Function and Aging Study: Pathological correlates of late-onset dementia in multicentre, community-based population in England and Wales. *Lancet*, 2001, 357, 169-175.
118. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, Bowler JV, Ballard C, DeCarli C, Gorelick PB, Rockwood K, Burns A, Gauthier S, DeKosky ST: Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol*, 2003, 2, 89-98.
119. O'Brien JT, Metcalfe S, Swann A, Hobson J, Jobst K, Ballard C, McKeith I, Gholkar A: Medial temporal lobe width on CT scanning in Alzheimer's disease: comparison with vascular dementia, depression, and dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2000, 11, 114-118.
120. Osuntokun BO, Ogunniyi AO, Lekauwa UG: Alzheimer's disease in Nigeria. *Afr J Med Sci*, 1992, 21, 71-77.
121. Ott B, Saver J: Unilateral amnesic stroke: six new cases and review of the

- literature. *Brain*, 1993, 24, 1033-1042.
122. Papassotiropoulos A, Bagli M, Jessen F, Bayer TA, Maier W, Rao ML, Heun R: A genetic variation of the inflammatory cytokine interleukin-6 delays the initial onset and reduces the risk for sporadic Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 1999, 45, 666-668.
123. Pasquier F, Hamon M, Lebert F, Jacob B, Pruvo JP, Petit H: Medial temporal lobe atrophy in memory disorders. *J Neurol*, 1997, 244, 175-181.
124. Pasquier F, Leys D: Why are stroke patients prone to develop dementia? *J Neurol*, 1997, 244, 135-142.
125. Perry RH, Irving D, Blessed G, Fairbairn A, Perry EK: Senile dementia of Lewy body type: a clinically and neuropathologically distinct form of Lewy body dementia in the elderly. *J Neurol Sci*, 1990, 95, 119-139.
126. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Trangelos EG, Kokmen E: Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 1999, 56, 303-308.
127. Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Schaid DJ, Thibodeau SN, Kokmen E, Waring SC, Kurland LT: Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA*, 1995, 273, 1274-1278.
128. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Ylikoski R, Hietman M, Vataja R, Kaste M: Clinical determinants of poststroke dementia. *Stroke*, 1998, 29, 75-81.
129. Pohjasvaara T, Mantyla R, Aronen HJ, Leskela M, Salonen O, Kaste M, Erkinjuntti T: Clinical and radiological determinants of prestroke cognitive decline in a stroke cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 67, 742-748.
130. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Vataja R, Kaste M: Dementia three months after stroke. Baseline frequency of different definitions of dementia in the Helsinki Stroke Aging Memory Study (SAM) cohort. *Stroke*, 1997, 28, 785-792.
131. Pohjasvaara T, Mantyla R, Salonen O, Aronen HJ, Ylikoski R, Hietanen M, Kaste M, Erkinjuntti T: How complex interactions of ischemic brain infarcts, white matter lesions, and atrophy relate to poststroke dementia. *Arch Neurol*, 2000, 57, 1295-3000.
132. Poirier J: Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: a role in amyloid catabolism. *Ann NY Acad Sci*, 2000, 924, 81-90.
133. Pullicino P, Benedict R: Structural imaging in vascular dementia. w: *Vascular*

- dementia: current concepts, red. Prohovnik J, Wade S, Knezevic T, Tatemichi T, Erkinjuntti T, str. 247-292, Wiley, New-York, 1996.
134. Rasquin SM, Lodder J, Ponds RW, Winkens I, Jolles J, Verhey FR: Cognitive functioning after stroke: a one-year follow-up study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2004, 18, 138-144.
135. Reitan RM: Validity of trail making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills*, 1958, 8, 271-276.
136. Ritchie K, Kildea D: Is senile dementia age-related or ageing-related? Evidence from a meta-analysis of dementia prevalence in the oldest old. *Lancet*, 1995, 346, 931-934.
137. Rockwood K: Vascular cognitive impairment and vascular dementia. *J Neurol Sci*, 2002, 15, 204, 23-27.
138. Roman GC: Defining dementia: clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia. *Acta Neurol Scand*, 2002, 178, 6-9.
139. Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chuli HC: Subcortical ischemic vascular dementia. *Lancet Neurol*, 2002, 1, 426-436.
140. Sabri O, Ringelstein EB, Hellwig D, Schneider R, Schreckenberger M, Kaiser HJ, Mull M, Buell U: Neuropsychological impairment correlates with hypoperfusion and hypometabolism but not with severity of white matter lesions on MRI in patients with cerebral microangiopathy. *Stroke*, 1999, 30, 556-566.
141. Sawada T, Kazui S: Anterior cerebral artery. w: *Stroke syndromes*, red. Boguslavsky J, Caplan L, str 235-246. Cambridge University Press, Cambridge, 1993.
142. Shi J, Yang SH, Stubbley L, Day AL, Simpkins JW: Hypoperfusion induces overexpression of beta-amyloid precursor protein mRNA in a focal ischemic rodent model. *Brain Res*, 2000, 17, 1-4.
143. Sieradzki J: Diabetologia – postępy w 1999 roku. *Medycyna Praktyczna*, 1999, 12, 56-66.
144. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Oden A, Svanborg A: 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*, 1996, 27, 1141-1145.
- 145 Skoog I, Nilsson L, Palmertz B, Andreasson LA, Svanborg A: A population-based study of dementia in 85-year-olds. *N Engl J Med*, 1993, 21, 153-138.
146. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR:

- Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *Jama*, 1997, 277, 813-817.
147. Stern Y, Alexander GE, Prohovnik I, Mayeux R: Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 1992, 32, 371-375.
 148. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R: Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA*, 1994, 6, 1004-1010.
 149. Sulkava R, Erkinjuntti T: Vascular dementia due to cardiac arrhythmias and systemic hypotension. *Acta Neurol Scand*, 1987, 76, 123-128.
 150. Tarvonen-Schroder S, Roytta M, Raiha I, Kurki T, Rajala T, Sourander L: Clinical feature of leukoaraiosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996, 60, 431-436.
 151. Tatemichi TK, Desmond DW, Mayeux R, Paik M, Stern Y, Sano M, Remien RH, Williams JB, Mohr JP, Hauser WA, Figueroa M: Dementia after stroke. Baseline frequency, risks and clinical features in hospitalized cohort. *Neurology*, 1992, 42, 1185-1193.
 152. Tatemichi TK, Desmond DW, Paik M, Figueroa M, Gropen TI, Stern Y, Sano M, Remien R, Williams JB, Mohr JP, Mayeux RI: Clinical determinants of dementia related to stroke. *Ann Neurol*, 1993, 33, 568-575.
 153. Tatemichi TK, Desmond DW, Prohovnik I: Strategic infarcts and vascular dementia. A Clinical and brain imaging experience. *Arzneimittelforschung*, 1995, 45, 371-385.
 154. Tatemichi TK, Foulkes MA, Mohr JP: Dementia in stroke survivors in the Stroke Data Bank cohort. Prevalence, incidence, risk factors and computed tomographic findings. *Stroke*, 1990, 21, 858-866.
 155. Tatemichi TK, Paik M, Bagiella E, Desmond DW, Pirro M, Hanzawa LK: Dementia after stroke is a predictor of long term survival. *Stroke*, 1994, 25, 1915-1919.
 156. Tatemichi TK, Paik M, Bagiella E, Desmond DW, Stern Y, Sano M, Hauser WA., Mayeux R: Risk of dementia after stroke in hospitalized cohort: results of longitudinal study. *Neurology*, 1994, 44, 1885-1891.
 157. Tomlinson B, Blessed G, Roth M: Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci*, 1970, 11, 205-242.

158. Treat-Jacobson D, Walsh ME: Treating patients with peripheral arterial disease and claudication. *J Vasc Nurs*, 2003, 21, 5-14.
159. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJA, van Gijn J: Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 1988, 19, 604-607.
160. Van Swieten JC, Staal S, Kappelle LJ, Derix MM, van Gijn J: Are white matter lesions directly associated with cognitive impairment in patients with lacunar infarcts? *J Neurol*, 1996, 243, 196-200.
161. Victoroff J, Mack WJ, Lyness SC, Chui HC: Multicenter clinopathological correlation in dementia. *Am J Psychiatry*, 1995, 152, 1476-1484.
162. Weaver JD, Huang MH, Albert M, Harris T, Rowe JW, Seeman TE: Interleukin-6 and risk of cognitive decline. *Mac Arthur Studies on Successful Aging. Neurology*, 2002, 59, 371-378.
163. Wen HM, Mok VC, Fan YH, Lam WW, Tang WK, Wong A, Huang RX, Wong KS: Effect of white matter changes on cognitive impairment in patients with lacunar infarcts. *Stroke*, 2004, 35, 1826-1830.
164. Wenchiang H, Caplan L: Caudate hemorrhages and infarcts. w: *Stroke syndromes*, red. Boguslavsky J. Caplan L, str. 284-289. Cambridge University Press, Cambridge, 1995.
165. Woo J, Lam CWK, Kay R, Wong AHY, Teoh R, Nicholls MG: The influence of hyperglycemia and diabetes melliteus on immediate and 3 month morbidity and mortality after acute stroke. *Arch Neurol*, 1990, 47, 1174–1177.
166. World Health Organization. *International Classification of Diseases and Health Related Problems. 10th Revision*, 1992, Genewa, WHO.
167. Yao H, Sadoshima S, Ibayashi S, Kuwabara Y, Ichiya Y, Fujishima M: Leukoaraiosis and dementia in hypertensive patients. *Stroke*, 1992, 23, 1673-1677.