

Vaskularni kognitivni poremećaji

Vida Demarin, Zlatko Trkanjec

Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Zagreb
Referentni centar za neurovaskularne bolesti Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske
Referentni centar za glavobolju Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske

SAŽETAK Vaskularni kognitivni poremećaj je moderni pojam koji se odnosi na učinke cerebrovaskularne bolesti na kognitivne funkcije. Vaskularni kognitivni poremećaj uključuju sve razine kognitivnog propadanja od blagih deficita u jednom ili više kognitivnih domena do demencije. Vaskularna demencija je najčešći oblik demencije u starijih osoba, odmah nakon Alzheimerove demencije. Izrazom vaskularna demencija identificiraju se bolesnici s teškim kognitivnim poremećajem zbog cerebrovaskularne bolesti. Blagi kognitivni poremećaj smatra s najranijom kliničkom manifestacijom Alzheimerove demencije, a sličan je koncept predložen za vaskularnu demenciju, nazvan vaskularni blagi kognitivni poremećaj (*vascular mild cognitive impairment* – VaMCI). Koncept VaMCI obuhvaća bolesnike s klasičnim vaskularnim rizičnim čimbenicima i stanovitim stupnjem kognitivnog poremećaja, ali ne s demencijom. Izraz vaskularni kognitivni poremećaj (VCI) odnosi se na sve oblike od blagog do teškog kognitivnog poremećaja koji su udruženi s vaskularnim oštećenjem. Napredovanje vaskularnog blagog kognitivnog poremećaja u vaskularnu demenciju moglo bi se vjerojatno spriječiti odgovarajućim preventivnim mjerama i liječenjem vaskularnih čimbenika rizika. Time bi vaskularni kognitivni poremećaj i vaskularna demencija bili jedini kognitivni poremećaj koji se može prevenirati i liječiti.

KLJUČNE RIJEČI dijagnostika; epidemiologija; liječenje; primarna prevencija; vaskularna demencija

Demencija se definira kao neurološki sindrom, obilježen propadanjem normalno razvijenih kognitivnih funkcija, koji onemogućuje uspješno obavljanje svakodnevnih aktivnosti.¹ Demencija nastaje zbog poremećaja u neuronskim krugovima i zbog ukupnoga gubitka neurona u specifičnim područjima mozga. Neuropsihijatrijski i socijalni poremećaji koji se pojavljuju u demenciji mogu dovesti do depresije, povlačenja u sebe, halucinacija, deluzija, agitacije, insomnije i dezinhibicije. Uobičajeni tijek demencija je progresivan.

Demencije se mogu podijeliti na kortikalne i subkortikalne. Kortikalne demencije dovode poglavito do gubitka kortikalnih funkcija (afazija, agnozija, apraksija), gubitka pamćenja (amnezija) i do poremećaja izvršnih funkcija (planiranje, organizacija, prosuđivanje), što sve zajedno dovodi do ometanja svakodnevnih aktivnosti. Najznačajnije kortikalne degenerativne demencije uključuju Alzheimerovu demenciju (AD), i lobarne demencije (npr. frontotemporalna demencija (FTD)).¹

Subkortikalne demencije dovode ponajprije do usporavanja mentalnih procesa i razmišljanja (bradifrenija), slabog planiranja i procjena i do oštećenja proceduralnog pamćenja. Subkortikalne demencije najčešće nastaju kao dio kliničke slike neke druge neurološke bolesti kao što su demencija u Huntingtonovoj i Parkinsonovoj bolesti, progresivnoj supranuklearnoj paralizi, multiploj sistemnoj atrofiji, Creutzfeld-Jakobovoj bolesti (CJB), multiploj sklerozi i nasljednim ataksijama.

Miješane demencije (kortikalne i subkortikalne) uključuju demenciju s Lewyjevim tjelešcima (DLT) i kortikobazalnu degeneraciju (KBD).

Podjela na kortikalne i subkortikalne demencije moguća je u početnim stadijima bolesti, ali napredovanjem demencije dolazi do različitih kombinacija kortikalnih i subkortikalnih simptoma.

Vaskularna demencija nastaje kao posljedica cerebrovaskularnih bolesti. Izrazom vaskularna demencija identificiraju se bolesnici s teškim spoznajnim gubitkom zbog cerebrovaskularne bolesti, bilo nakon većeg ishemijskog ili hemoragijskoga moždanog udara, lakuna i mikroskopskih kortikalnih infarkta, ili zbog srčanih i cirkulacijskih bolesti koje uzrokuju infarkte bijele tvari.²

DEFINICIJA

Tijekom vremena definicija se vaskularnih kognitivnih poremećaja znatno mijenjala. Već krajem 19. stoljeća opisivane su aterosklerotička i senilna demencija kao dva različita sindroma. Prije oko 30 godina skovan je izraz multiinfarktne demencija (MID) za demenciju u bolesnika koji su razvili demenciju nakon nekoliko moždanih udara. Isti se izraz rabio i u bolesnika koji su razvili demenciju nakon samo jednoga moždanog udara, a neki su autori takvu demenciju nazivali: demencijom nakon moždanog udara (*post-stroke dementia*).³ Kasnije je uveden naziv vaskularna demencija koji je označivao

demenciju nastalu nakon vaskularnih lezija, bez obzira na patogenezu vaskularne lezije (ishemija ili hemoragija) te bez obzira na to radi li se o jednoj ili više vaskularnih lezija. Razlikuje se i difuzna bolest bijele tvari (subkortikalna arteriosklerotička encefalopatija ili Binswangerova bolest), a u vaskularne demencije može se ubrojiti i CADASIL (cerebralna autosomna dominantna arteriopatija sa subkortikalnim infarktima i leukoencefalopatijom).

Međutim, cerebrovaskularna bolest može uzrokovati i blage kognitivne poremećaje pa je za takve bolesnike predložen izraz vaskularni blagi kognitivni poremećaj (*vascular mild cognitive impairment* – VaMCI), koji bi odgovarao blagom kognitivnom poremećaju kao predstadiju Alzheimerove bolesti. Neki autori ovaj poremećaj nazivaju vaskularnim kognitivnim poremećajem bez demencije (*vascular cognitive impairment no dementia* – VCIND).⁴

Nedavno je predložen naziv vaskularni kognitivni poremećaj ili vaskularno kognitivno oštećenje (*vascular cognitive impairment* – VCI) koji obuhvaća sve kognitivne poremećaje povezane s cerebrovaskularnom bolešću, od blagih kognitivnih poremećaja do jasne demencije. Jednostavno rečeno vaskularni kognitivni poremećaj je sindrom u kojemu postoje dokazi o moždanom udaru ili subkliničkim vaskularnim lezijama i kognitivno oštećenje koje zahvaća barem jednu kognitivnu domenu, bez obzira na patogenezu cerebrovaskularne bolesti. Najteži oblik vaskularnoga kognitivnog poremećaja jest vaskularna demencija.^{5,6}

EPIDEMIOLOGIJA I ČIMBENICI RIZIKA

Ukupna prevalencija demencije u bogatim zemljama iznosi 5 do 10% u osoba starijih od 65 godina. Prevalencija Alzheimerove bolesti udvostručuje se svakih 4,3 godina, dok se prevalencija vaskularne demencije (VAD) udvostručuje svakih 5,3 godina.⁷

Populacijska epidemiološka ispitivanja i neuropatološki podaci potvrđuju da je vaskularna demencija odgovorna za oko 20% slučajeva demencije te da se vaskularna oštećenja često nalaze u bolesnika s Alzheimerovom demencijom. Uloga vaskularnih čimbenika rizika i moždanog udara u Alzheimerovoj je demenciji područje intenzivnog istraživanja, a smanjena incidencija Alzheimerove demencije i vaskularne demencije zabilježena je uz regulaciju hipertenzije te uz uporabu statina.^{8,9}

Međutim, podaci o učestalosti uzroka demencija mogu varirati i vjerojatno ovise o ispitivanoj dobnoj skupini, o bolesnicima uključenim u istraživanje, o zemlji podrijetla, a možda i o rasnoj i etničkoj pripadnosti. Osim toga, teško je procijeniti incidenciju i prevalenciju vaskularne demencije jer su se u različitim istraživanjima primjenjivale različite definicije vaskularne demencije.

Najznačajniji čimbenik rizika za demenciju je povećana starosna dob. Prevalencija gubitka pamćenja koji onemogućuje obavljanje svakodnevnih funkcija raste za svako desetljeće nakon 50. godine života. Oko 10% ljudi s više od 70 godina i oko 20–40% ljudi starijih od 85 godina imaju klinički manifestnu demenciju.⁷

Uz dob, kao najznačajniji čimbenik rizika za nastanak bilo koje demencije, drugi čimbenici udruženi sa zdravstvenim stanjem ranije u životu, mogu starije osobe predisponirati za razvoj vaskularne demencije. Vaskularni čimbenici rizika kao što su hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest, neadekvatna dijeta, pretilost, nedovoljna tjelesna aktivnost, prekomjerno pijenje alkohola, pušenje i prisutnost drugih vaskularnih bolesti predisponiraju starije osobe za razvoj cerebrovaskularne bolesti koja pak uzrokuje vaskularnu demenciju. Uz to, prisutnost čimbenika povezanih s moždanim udarom kao posljedica hemoragijskih, ishemijskih ili embolijskih oštećenja u mozgu, može također, uzrokovati vaskularnu demenciju. Lokacija i veličina moždanog udara može isto tako uzrokovati znatan gubitak moždanoga tkiva i bolest bijele tvari, što onda dovodi do vaskularne demencije (slika 1).

Na osnovi projiciranih brojka za rastući udio starijih osoba i povećanu incidenciju ishemijske bolesti srca i moždanog udara, pretpostavlja se da bi vaskularna demencija mogla u bliskoj budućnosti postati najčešći uzrok demencije, jer zahvaća 30% ishemijskih moždanih udara i 26% bolesnika s kongestivnim srčanim zatajivanjem zbog nedovoljne prokrvljenosti. S druge strane, demencija nakon moždanog udara (multiinfarktna demencija) često ostaje nedovoljno prepoznata, a vaskularna demencija rijetko se dijagnosticira nakon kongestivnoga srčanog zatajivanja, poslije veće operacije u starijih osoba ili nakon ugradnje premosnice koronarne arterije. Subkortikalna ishemijska vaskularna demencija nastaje zbog bolesti malih krvnih žila i izaziva lakunarne moždane udare te nepotpun infarkt bijele tvari i ima relativno lošu prognozu lakuna u smislu kognitivnog ishoda. Nadalje, čini se da tihi lakunarni moždani udari podvostručuju rizik demencije. Lakune su biljezi bolesti malih krvnih žila i trebaju upozoriti na traženje prave dijagnoze i liječenje važnih čimbenika rizika.¹⁰⁻¹²

DIJAGNOSTIKA

Dijagnoza vaskularne demencije primjerena je za osobu s akutnim nastupom i postupnom progresijom kognitivnog poremećaja. Za kliničara su potrebna tri specifična elementa da bi u bolesnika dijagnosticirao vaskularnu demenciju:

1. prisutnost kognitivnog poremećaja
2. prisutnost cerebrovaskularne bolesti
3. logičan vremenski slijed tih dvaju stanja.

Mnoge osobe s vaskularnom demencijom imaju generalizirani kognitivni deficit s manje izraženim gubitkom pamćenja negoli se nalazi u osoba s Alzheimerovom demencijom. U stvari, najčešći oblik kognitivnog poremećaja udružen s vaskularnom demencijom jest poremećeno izvršno funkcioniranje, što uključuje ponašanje usmjereno prema cilju, započinjanje slijeda radnji i sposobnost rješavanja problema. Cerebrovaskularna subkortikalna oštećenja u prefrontalnom korteksu, koja rezultiraju subkortikalnom vaskularnom demencijom,



SLIKA 1. CT prikaz mozga bolesnika s vaskularnom demencijom

moгу često uzrokovati kognitivne poremećaje udružene s izvršnim funkcioniranjem. Specifični neuropsihološki testovi izvršnoga funkcioniranja, mogu se rabiti da bi se utvrdilo postoji li poremećaj izvršnoga funkcioniranja u osoba s vaskularnom demencijom. Nekoliko je nespecifičnih kliničkih simptoma udruženo s vaskularnom demencijom. Osobe s tipičnim subkortikalnim oštećenjima mogu pokazivati ekstrapiramidne simptome i nestabilnost, što dovodi do padova. Česti simptomi su učestalo mokrenje i inkontinencija te disartrija i disfagija.^{13,14}

U razlikovanju vaskularne demencije i Alzheimerove bolesti rabi se Hachinskijeva ishemijska ljestvica koja uzima u obzir čimbenike udružene s vaskularnim razvojem demencije, kao što su nastup kognitivnoga poremećaja, čimbenici rizika povezani s moždanim udarom, nenormalno ponašanje poput depresije i emocionalne nestabilnosti te žarišni neurološki simptomi i znakovi (tablica 1). Zbroj bodova manji od 4 govori u prilog dijagnozi Alzheimerove demencije, dok zbroj bodova veći od 7 govori u prilog multiinfarktnoj demenciji, a zbroj bodova od 5 do 6 može upućivati na tzv. miješanu demenciju, tj. Alzheimerovu demenciju i vaskularnu demenciju.¹⁵

Bolesnik s vaskularnom demencijom mora pokazivati neki oblik cerebrovaskularnoga patološkog procesa na slikovnim prikazima mozga (kompjutorizirana tomografija /CT/ ili magnetna rezonancija /MR/). Pretrage slikovnoga prikazivanja mozga pokazuju vaskularna oštećenja koja se mogu razlikovati u veličini, ovisno o stupnju vaskularnoga patološkog procesa. Ova oštećenja kreću se od pojedinačnoga lakunarnog moždanog udara do višestrukih kortikosubkortikalnih moždanih udara i ishemijske periventrikularne bijele tvari.

Konačan čimbenik potreban za postavljanje dijagnoze vaskularne demencije jest to da je kognitivni poremećaj nastao unutar tri mjeseca nakon cerebrovaskularnoga događaja. Međutim, neke novije rasprave o

TABLICA 1. Hachinskijev ishemijski zbroj (HIS)

Nagli početak	2
Stupnjevito pogoršanje	1
Fluktuirajući tijek	2
Noćna smušenost (konfuzija)	1
Relativno očuvanje ličnosti	1
Depresija	1
Somatske pritužbe	1
Emocionalna inkontinencija	1
Prisutnost hipertenzije	1
Podatak o preboljenim moždanim udarima	2
Prisutnost ateroskleroze	1
Fokalni neurološki simptomi	2
Fokalni neurološki znakovi	2
Ukupno	18

taksonomiji osporavaju vremenski kriterij od tri mjeseca. U svakodnevnoj, rutinskoj kliničkoj praksi dijagnosticiranja kognitivnih poremećaja najčešće se primjenjuje ispitivanje mini-mentalnog stanja (*Mini Mental State Examination* – MMSE).¹⁶ MMSE je jednostavan test koji pomaže u utvrđivanju postojanja kognitivnog poremećaja, kao i u praćenju progresije demencije. MMSE se sastoji od 30 pitanja za ispitivanje kognitivnih funkcija (orijentacija, radno i kratkotrajno pamćenje, govor i vizuospcijalne funkcije – preslikavanje). MMSE-testovi, kao i većina drugih, sofisticiranijih, današnjih testova za procjenu demencije pravljenih za procjenu ponajprije Alzheimerove demencije, relativno su neosjetljivi za poremećaje izvršnih funkcija pa stoga dovode do prerijetkoga dijagnosticiranja vaskularne demencije. Stoga se u posljednje vrijeme pokazalo da je za procjenu vaskularne demencije i nekih drugih oblika demencije (npr. subkortikalnih demencija) znatno bolji test Montrealska kognitivna procjena (*Montreal Cognitive Assessment* – MoCA) jer omogućuje precizniju dijagnostiku i, što je još važnije, dijagnostiku u ranijim stadijima vaskularne demencije.¹⁷

Također, u dijagnostici vaskularne demencije primjenjuje se test crtanja sata (*clock drawing test*) gdje ispitanik treba nacrtati sat s kazaljka koje pokazuju zadano vrijeme. Ocjenjuje se točnost nacrtanog sata i točnost postavljanja kazaljki. Postoji više sustava ocjenjivanja koji obuhvaćaju bodovanje točnosti sata, točnosti položaja kazaljki i točnosti položaja brojeva na satu, no najviše se primjenjuje sustav ocjenjivanja od 1–10.¹⁸

Utvrđeno je da su poremećaji u izvršnim funkcijama glavna odrednica nenormalnosti u aktivnostima svakodnevnoga života, upućujući na to da bi testovi poremećaja u izvršnim funkcijama, uključujući poremećaje u aktivnostima svakodnevnoga života, mogli biti osjetljivija metoda za dijagnosticiranje vaskularne demencije. Stoga bi testovi poremećaja aktivnosti svakodnevnoga

života mogli biti prikladni za ispitivanje izvršne funkcije u bolesnika s kognitivnim poremećajima nakon moždanog udara.

Radna skupina *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* i *Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences* (NINDS-AIREN) objavila je kriterije za kliničku dijagnozu vjerojatne vaskularne demencije, koji uključuju sve navedeno: demencija s oštećenjem pamćenja u dva ili više kognitivnih područja utvrđena kliničkim pregledom i potkrijepljena neuropsihološkim testiranjem, koja mora biti dovoljno izražena da utječe na obavljanje aktivnosti svakodnevnoga života mimo učinka samoga moždanog udara, uz isključne kriterije, klinička obilježja koja podupiru dijagnozu vjerojatne vaskularne demencije, obilježja koja čine dijagnozu vaskularne demencije nesigurnom ili dvojbenom, uvjeti za kliničku dijagnozu moguće vaskularne demencije te obilježja za dijagnozu definitivne vaskularne demencije.¹⁹ U posljednje se vrijeme NINDS-AIREN kriteriji smatraju opsoletnim pa je nedavno Američko društvo za bolesti srca i Američko društvo za moždani udar (*American Heart Association/American Stroke Association*) predložilo novu klasifikaciju vaskularne demencije i vaskularnoga blagog kognitivnog poremećaja.²⁰

Vaskularni kognitivni poremećaj:

1. pojam vaskularni kognitivni poremećaj označuje sve oblike kognitivnih poremećaja od vaskularne demencije do vaskularnoga blagog kognitivnog poremećaja
2. ovi kriteriji ne mogu se primijeniti na osobe koje imaju dijagnozu zlorabe alkohola ili droga – osobe moraju biti u apstinenciji barem 3 mjeseca
3. ovi kriteriji ne mogu se primijeniti na osobe s delirijem.

Ova klasifikacija dijeli vaskularnu demenciju u vjerojatnu vaskularnu demenciju, moguću vaskularnu demenciju, a vaskularni blagi kognitivni poremećaj na vjerojatni vaskularni blagi kognitivni poremećaj, mogući vaskularni blagi kognitivni poremećaj i nepostojan (nestabilan) vaskularni blagi kognitivni poremećaj. Bolesnici s dijagnozom vjerojatnoga ili mogućega vaskularnoga blagog kognitivnog poremećaja, čiji simptomi regrediraju, trebaju biti klasificirani kao bolesnici s nepostojanim (nestabilnim) vaskularnim blagim kognitivnim poremećajem.

KLINIČKA SLIKA

Bolesnici s vaskularnom demencijom imaju kognitivni poremećaj u aktivnostima izvršnoga funkcioniranja kao što je organiziranje, planiranje i započinjanje radnji u određenom slijedu. Bolesnici s vaskularnom demencijom imaju relativno blagi gubitak pamćenja, ali izvršna disfunkcija nastaje relativno rano, dok je gubitak izvršne kontrolne funkcije obilježen pomanjkanjem planiranja, dezorijentiranim mislima, ponašanjem ili emocijama. Stoga je to vrlo slično subkortikalnim neurodegenera-

tivnim demencijama, ponekad zvanim disegzekutivnim kognitivnim poremećajem. U tih su bolesnika ponajviše zahvaćene složene aktivnosti kao što je kuhanje, odijevanje i održavanje kuće. Izvršna disfunkcija je relativno česta među starijim ljudima koji žive u nekoj zajednici i zahvaća jednu od šest osoba bez demencije. Gubitak izvršne funkcije je važan uzrok invalidnosti u osoba bez demencije, koje žive u zajednici kao i u bolesnika s vaskularnom demencijom i Alzheimerovom demencijom. Ostale kognitivne domene kao što su pamćenje, jezik, vidno-prostorne vještine i motorička brzina ili demografska obilježja kao što su dob, obrazovanje i zdravstveno stanje, minimalno doprinose aktivnostima svakodnevnoga života.²¹

Apatija i depresija često nastaju kao posljedica prekida prefrontalnih krugova u bolesnika nakon moždanog udara i ovi simptomi čine važnu sastavnicu u razvoju vaskularne demencije. Uz već navedeno, ostala tipična klinička obilježja vaskularne demencije uključuju slučajeve s naglim nastupom i polaganim ili postupnim napredovanjem, pri čemu se težina bolesti pojačava sa svakim novim ishemijskim događajem, fluktuacije su česte, dok je pamćenje tek blaže zahvaćeno. Kod vaskularne demencije hod je tipično poremećen, teturajući, kratkih koraka i često slični na hod bolesnika s Parkinsonovom bolešću.²²

Multiinfarktna demencija. Osobe koje su preživjele nekoliko moždanih udara mogu razviti kognitivni deficit koji se često naziva multiinfarktna demencija. Nastanak demencije ovisan je djelomično o ukupnom volumenu oštećenoga korteksa. Tipične su epizode nagle neurološke deterioracije. Mnogi bolesnici s vaskularnom demencijom imaju čimbenike rizika za cerebrovaskularnu bolest (npr. hipertenziju, dijabetes, itd.), a često je prisutna i koronarna bolest srca ili ostale manifestacije generalizirane ateroskleroze. Obično se nalaze fokalni neurološki deficiti kao što je hemipareza, unilateralni ili bilateralni pozitivni refleksi Babinskoga, defekt vidnoga polja ili pseudobulbarna pareza. Recidivi moždanih udara postupno dovode do stupnjevite progresije bolesti. Slikovni prikaz mozga pokazuje multipla područja vaskularnih lezija (infarkta). Povijest bolesti i dijagnostičke metode slikovnoga prikaza mozga pomažu u razlikovanju vaskularne demencije od Alzheimerove demencije. Međutim, Alzheimerova demencija i multipli infarkti su česti i ponekad se pojavljuju zajedno. S normalnim starenjem dolazi do akumulacije amiloida u stijenkama moždanih krvnih žila, što dovodi do cerebralne amiloidne angiopatije koja uzrokuje sklonost nastanku hemoragijskoga i ishemijskoga moždanog udara.²³

Subkortikalna aterosklerotička encefalopatija (Binswangerova bolest). U nekih bolesnika s demencijom magnetna rezonancija mozga pokazuje bilateralne subkortikalne demijelinizacijske promjene bijele tvari, koje se nazivaju difuznom bolešću bijele tvari (leukoaraiosa), koja je često povezana s multiplim lakunarnim infarktima. Demencija može u početku biti neprimjetna i polagano napredovati, što je razlikuje od multiinfarktne demencije, iako neki bolesnici pokazuju postupno

pogoršanje, što je tipično za multiinfarktenu demenciju. Rani simptomi su blaga konfuzija, apatija, promjene osobnosti, depresija, psihoza i defekti u pamćenju i u izvršnim funkcijama. Izražene poteškoće u prosuđivanju i snalaženju te ovisnost o drugim osobama u obavljanju svakodnevnih aktivnosti razvijaju se kasnije. Česti su euforija, depresija i agresivno ponašanje. Piramidni i cerebelarni znakovi mogu biti prisutni. Poremećaj ravnoteže i hodanja razvija se u oko polovine bolesnika. S napredovanjem bolesti, pojavljuju se urinarna inkontinencija s pseudobulbarnim poremećajima ili bez njih (disfagija, disartrija, emocionalna nestabilnost). Epileptični napadaji i mioklonusi pojavljuju se u manjeg broja bolesnika. Bolest je zapravo mikroangiopatija koja nastaje zbog okluzivne bolesti malih penetrirajućih moždanih arterija i arteriola. Bolesnici najčešće, ali ne i uvijek, imaju hipertenziju ili neku drugu bolest koja može dovesti do stenozne malih moždanih krvnih žila.^{24,25}

CADASIL. Dominantno nasljedni oblik difuzne bolesti bijele tvari poznat je i pod nazivom cerebralna autosomno dominantna arteriopatija sa subkortikalnim infarktima i leukoencefalopatijom (CADASIL). Klinički postoji progresivna demencija koja se razvija od petoga do sedmoga desetljeća života u brojnih članova obitelji koji mogu imati migrenu i rekurentni moždani udar bez hipertenzije u povijesti bolesti. Biopsija kože može pokazati karakteristične guste nakupine poput tjelešaca u mediji arteriola. Bolest je uzrokovana mutacijom *notch-3* gena. Učestalost ovog poremećaja nije poznata i ne postoji učinkovito liječenje. Poremećaji u mitohondrijima mogu izazvati epizode slične moždanom udaru i selektivno oštetiti bazalne ganglije ili korteks. Mnogi bolesnici imaju neurološke ili sistemne poremećaje kao što su oftalmoplegija, retinalna degeneracija, gluhoća, miopatija, neuropatija ili dijabetes. Dijagnozu je teško postaviti, ali pretrage seruma i likvora te povišena razina laktata i piruvata, govore u prilog bolesti, a biopsija zahvaćenoga tkiva potvrđuje dijagnozu.²⁶

LIJEČENJE

U liječenju vaskularnih kognitivnih poremećaja treba uzeti u obzir da do oporavka izgubljenih kognitivnih funkcija dolazi teško, iako su fluktuacije s razdobljima poboljšanja česte. Liječenje vaskularnih kognitivnih poremećaja treba biti usmjereno na prateće čimbenike rizika: hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest, neadekvatna dijeta, pretilost, nedovoljna tjelesna aktivnost, prekomjerno pijenje alkohola, pušenje te na prevenciju recidiva moždanih udara. U prevenciji recidiva moždanog udara primjenjuju se sve metode navedene u poglavlju o sekundarnoj prevenciji moždanog udara.

Postoje dokazi o manjku acetilkolinergične transmisije u bolesnika s vaskularnim kognitivnim poremećajima. Kolinergični manjak u ovom stanju može nastati zbog ishemijske Meynertove bazalne jezgre ili prekida kolinergičnih puteva vaskularnim oštećenjem. Inhibitori kolinesteraze donepezil, galantamin i rivastigmin te antagonist NMDA-glutamatergičnih receptora memantin

ispitivani su u brojnim kontroliranim kliničkim studijama u vaskularnoj demenciji. U usporedbi s placebom skupine, liječenje donepezilom pokazalo je statistički značajno poboljšanje stanja, globalne funkcije te aktivnosti svakodnevnoga života. Ispitivanje galantamina u vaskularnoj demenciji pokazalo je znatno ublažavanje simptoma ponašanja u liječenoj skupini u usporedbi s onom koja je uzimala placebo.²⁷

Promjena od bazalnih vrijednosti bodova na neuropsihijatrijskom testiranju nakon 22 mjeseca pokazala je poboljšanje u skupini koja je uzimala rivastigmin, dok je pogoršanje zabilježeno u skupini koja je uzimala acetilsalicilnu kiselinu. Skupina liječena rivastigminom, također je pokazala znatno poboljšanje izvršnih funkcija, ublažavanje simptoma u ponašanju te u relativnoj razini stresa u osoba koje pružaju skrb bolesnicima u odnosu na skupinu liječenu acetilsalicilnom kiselinom.²⁸

U dva ispitivanja liječenja memantinom u bolesnika s blagom do umjerenom vaskularnom demencijom srednja vrijednost bodova na ADAS-cog i MMSE znatno se popravila u skupini koja je uzimala memantin u usporedbi s pogoršanjem zabilježenim u skupini koja je uzimala placebo, dok je ljestvica sestrinskih zapažanja za ponašanje gerijatrijskih bolesnika, također pokazala razlike u korist memantina. Liječenje memantinom dovelo je do stabiliziranja bolesnika s vaskularnom demencijom u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je uzimala placebo.^{29,30}

Cochrane-skupina zaključila je da donepezil ima povoljan učinak u liječenju vaskularne demencije, da galantamin ima povoljan učinak u miješanoj demenciji, dok povoljni učinci za memantin i rivastigmin nisu sigurno dokazani.³¹

Velik problem s kontroliranim kliničkim studijama u vaskularnim kognitivnim poremećajima jest neujednačenost definicija i dijagnoze vaskularne demencije, raznolikost mjerenja ishoda liječenja i raznoličnost u primjeni i procjeni kognitivnih testova. Naime, većina je kognitivnih testova namijenjena bolesnicima s Alzheimerovom demencijom i upitna je uspješnost njihove primjene u bolesnika s vaskularnim kognitivnim poremećajima.

I brojni se drugi lijekovi primjenjuju u liječenju vaskularne demencije, uključujući antiagregacijske, notropne lijekove (piracetam), vazodilatatore kao što je niacin, blokatore kalcijevih kanala, npr. nimodipin, pentoksifilin, citidinedifosfokolin, huperzin A i vinpocetin te ginkgo. Međutim, postoje samo neki dokazi povoljnog učinka za pentoksifilin, dok za sve ostale navedene lijekove za sada ne postoje dokazi o povoljnim učincima u liječenju vaskularnih kognitivnih poremećaja.

PREVENCIJA

Čimbenici rizika za vaskularnu demenciju na koje se može utjecati uključuju hipertenziju, hiperlipidemiju, šećernu bolest, neadekvatnu dijetu, pretilost, nedovoljnu tjelesnu aktivnost, prekomjerno pijenje alkohola i pušenje. Modifikacija i liječenje vaskularnih čimbenika

rizika dovode do prevencije moždanog udara i nižeg rizika za Alzheimerovu demenciju i vaskularne demencije. Sve metode djelovanja na čimbenike rizika opisane u poglavlju o primarnoj i sekundarnoj prevenciji moždanog udara mogu se vjerojatno primijeniti i u prevenciji vaskularnoga kognitivnog poremećaja.

U prevenciji vaskularnih kognitivnih poremećaja svakako treba prestati pušiti, umjereno konzumirati alkohol, kontrolirati tjelesnu masu i baviti se umjerenom tjelesnom aktivnošću. Na temelju danas dostupnih objavljenih studija nema dokaza o učinkovitosti primjene antioksidansa i vitamina B u prevenciji vaskularnih kognitivnih poremećaja.

Nema dokaza o učinkovitosti primjene protuupalnih lijekova u prevenciji vaskularnih kognitivnih poremećaja. U osoba koje imaju rizik za nastanak vaskularnoga kognitivnog poremećaja može biti opravdano liječenje hiperkolesterolemije i hiperglikemije.

Preporučuje se liječenje hipertenzije u osoba koje imaju rizik za nastanak vaskularnoga kognitivnog poremećaja. Pronađena je povezanost između hipertenzije u srednjoj životnoj dob i kognitivnog propadanja u starijoj životnoj dobi u većini opservacijskih studija. Što se tiče vrste liječenja hipertenzije, rezultati studija o utjecaju liječenja hipertenzije na smanjivaje rizika za nastanak vaskularnih kognitivnih poremećaja manje su konzistentni.

U studiji SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*) nađena je slična učestalost demencije u skupini koja je uzimala aktivni lijek (β -blokator i diuretik) i u skupini koja je uzimala placebo.³²

U studiji SCOPE (*The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*) nije nađena razlika u kogniciji između skupine koja je uzimala blokator angiotenzinskih receptora s diureticima ili bez diuretika u 4.937 nedementnih starijih hipertoničara.³³

U studiji SYST-EUR (*Systolic Hypertension in Europe Study*) dugotrajna antihipertenzivna terapija smanjila je rizik Alzheimerove demencije i vaskularne demencije nakon moždanog udara za 55% uz liječenje blokatorom kalcijevih kanala nifedipinom.¹⁸ Antihipertenzivno liječenje smanjilo je vjerojatnost incidentnoga kognitivnog poremećaja za 38% u skupini od 946 Afroamerikanaca i bilo je udruženo s 28%-tnim smanjenjem rizika ponovnoga moždanog udara te sniženjem rizika demencije za 38–55%.³⁴

U studiji PROGRESS (*Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study*) sniženje krvnoga tlaka u bolesnika s preboljenim moždanim udarom ili prolaznim ishemijskim napadajem, dokumentirano je nesigifikantno smanjenje rizika demencije u skupini na aktivnom liječenju. Usporedbom dviju podskupina demencija (s prethodnim moždanim udarom ili bez njega) pokazalo se znatno smanjenje rizika demencije u skupini na aktivnom liječenju. U PROGRESS-MRI u

skupini na aktivnom liječenju zaustavljena je ili odgođena progresija hiperintenziteta u bijeloj tvari.³⁵

U studiji HYVET-COG (*Hypertension in the Very Elderly Cognitive Function*) 3.336 bolesnika starijih od 80 godina sa sistoličkim tlakom <160 mm Hg uzimalo je indapamid s perindoprilom ili placebo. Nije bilo razlike u kognitivnom pogoršanju između tih dviju skupina.

U studiji PROFESS (*Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes*), također nije nađena razlika u učestalosti demencija.³⁶

U 5 do sada objavljenih meta-analiza rizika za nastanak demencije u studijama s antihipertenzivima zaključeno je da se rizik za nastanak demencije primjerenom antihipertenzivom smanjuje od 11 do 20%. Međutim, studije su imale različite metode selekcije bolesnika, različite modele procjene, tako da je teško donijeti definitivan zaključak o učinku primjene antihipertenziva na rizik za nastanak demencije.

Prema podacima iz opservacijskih i epidemioloških studija mediteranska prehrana s visokim sadržajem ribe, morskih plodova, zrnja, povrća, agruma i maslinova ulja štiti od vaskularnih bolesti, a povezana je i sa smanjenim propadanjem kognitivnih funkcija. Umjerena tjelesna aktivnost mogla bi biti korisna u prevenciji kognitivnih poremećaja.³⁷ Međutim, modifikacija ostalih vaskularnih čimbenika i primjena vitamina nema dokazanu učinkovitost u prevenciji vaskularnih kognitivnih poremećaja. Također, nije dokazana niti učinkovitost antiagregacijske terapije u prevenciji vaskularnih kognitivnih poremećaja.

Vaskularni je kognitivni poremećaj područje intenzivnog istraživanja zadnjih godina, što potvrđuju i naša istraživanja.³⁸⁻⁴⁴

ZAKLJUČAK

Vaskularni kognitivni poremećaj je važan oblik kognitivnog oštećenja koji se često previdi. Stoga se dijagnoza vaskularni kognitivni poremećaj postavlja nedovoljno često. Projekcije pokazuju da bi vaskularni kognitivni poremećaj mogao postati najčešćim oblikom kognitivnih poremećaja u starijih osoba s ishemijskom bolešću srca i moždanim udarom. Većina slučajeva vaskularnih kognitivnih poremećaja dolazi sa subkortikalnim oblikom demencije uz izraženo oštećenje izvršnih funkcija, što rodbina ili osobe koje se skrbe o bolesniku obično ne prepoznaju kao kognitivno oštećenje i demenciju. Liječenje inhibitorima kolinesteraze možda bi moglo poboljšati prognozu vaskularnih kognitivnih poremećaja. Čini se da primarna prevencija vaskularne demencije ovisi o ranom utvrđivanju i odgovarajućoj kontroli vaskularnih čimbenika rizika. Sekundarna prevencija nakon kliničkoga moždanog udara ili tihih lakunarnih moždanih udara mora uključivati energičnu terapiju da bi se spriječilo ponavljanje moždanog udara.

Vascular cognitive impairment

SUMMARY *Vascular cognitive impairment is a term that refers to the effects of cerebrovascular disease on cognitive functions. Vascular cognitive impairment includes all levels of cognitive decline ranging from mild deficit in one or more cognitive domains to overt dementia. Vascular dementia is the most common form of dementia in the elderly, second only to dementia in Alzheimer disease. The term "vascular dementia" refers to patients with severe cognitive dysfunction. Mild cognitive impairment is considered the earliest clinical manifestation of Alzheimer disease, and the similar concept was proposed for vascular dementia, called vascular mild cognitive impairment (VaMCI). The VaMCI concept includes patients with typical vascular risk factors and certain degree of cognitive impairment but no dementia. The term "vascular cognitive impairment" (VCI) refers to all forms of mild to severe cognitive impairments associated with vascular damage. Progression of vascular mild cognitive impairment to vascular dementia could probably be prevented by proper preventive measures and treatment of vascular risk factors. Therefore, vascular cognitive impairment and vascular dementia could be the only preventable and treatable cognitive impairments.*

KEY WORDS *dementia, therapy; dementia, vascular; diagnosis; epidemiology; primary prevention*

LITERATURA

- Patterson C, Gauthier S, Bergman H, et al. The recognition, assessment, and management of dementing disorders: conclusions from the Canadian consensus conference on dementia. *Can J Neurol Sci.* 2001;28 Suppl 1:53-16.
- Bowler JV. Modern concept of vascular cognitive impairment. *Br Med Bull.* 2007;83:291-305.
- Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet.* 1974;2(7874):207-10.
- Pedelty L, Nyenhuis DL. Vascular cognitive impairment. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2006;8(3):243-50.
- Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke.* 2006;37(9):2220-41.
- Rockwood K, Davis H, MacKnight C, et al. The consortium to investigate vascular impairment of cognition: methods and first findings. *Can J Neurol Sci.* 2003;30(3):237-40.
- Korczyn AD, Roman GC, Bornstein NM, editors. *Vascular dementia. Proceedings of the 2nd International Congress on Vascular Dementia.* New York: J Neurol Sci. 2002; 203-204:1-298.
- Iadecola C, Gorelick PB. Converging pathogenic mechanisms in vascular and neurodegenerative dementia. *Stroke.* 2003;34(2):335-7.
- Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB, et al. Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol.* 2002;59(2):223-7.
- Selnes OA, Vinters HV. Vascular cognitive impairment. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006;2(10):538-47.
- Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V, Hogan DB, MacKnight C, McDowell I. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Vascular Cognitive Impairment Investigators of the Canadian Study of Health and Aging. Neurology.* 2000;54(2):447-51.
- Gorelick PB. Risk factors for vascular dementia and Alzheimer disease. *Stroke.* 2004;35(11 Suppl 1):2620-2.
- Bogousslavsky J. William Feinberg lecture 2002: emotions, mood, and behavior after stroke. *Stroke.* 2003;34(4):1046-50.
- Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol.* 2002;1(7):426-36.
- Wade J, Hachinski V. Revised ischemic score for diagnosing multi-infarct dementia. *J Clin Psychiatry.* 1986;47(8):437-8.
- 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(3):129-98.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-9.
- Aprahamian I, Martinelli JE, Liberalesso Neri A, Sanches Yassuda M. The Clock Drawing Test: a review of its accuracy in screening for dementia. *Dementia & Neuropsychologia.* 2009;3(2):74-80.
- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology.* 1993;43(2):250-60.
- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American stroke association. *Stroke.* 2011;42(9):2672-713.
- Alexopoulos GS, Kiessens DN, Klimstra S, Kalayam B, Bruce ML. Clinical presentation of the "depression-executive dysfunction syndrome" of late life. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2002;10(1):98-106.
- Lind K, Edman A, Karlsson I, Sjögren M, Wallin A. Relationship between depressive symptomatology and the subcortical brain syndrome in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2002;17(8):774-8.
- Ballard C, McKeith I, O'Brien J, et al. Neuropathological substrates of dementia and depression in vascular dementia, with a particular focus on cases with small infarct volumes. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2000;11(2):59-65.
- Price CC, Jefferson AL, Merino JG, Heilman KM, Libon DJ. Subcortical vascular dementia: integrating neuropsychological and neuroradiologic data. *Neurology.* 2005;65(3):376-82.
- Caplan LR. Binswanger's disease--revisited. *Neurology.* 1995;45(4):626-33.
- Ruchoux MM, Brulin P, Brillault J, Dehouck MP, Cecchelli R, Bataillard M. Lessons from CADASIL. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;977:224-31.
- Wilkinson D, Doody R, Helme R, et al. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology.* 2003;61(4):479-86.
- Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G. Rivastigmine in subcortical vascular dementia: a comparison trial on efficacy and tolerability for 12 months follow-up. *Eur J Neurol.* 2001;8(4):361-2.
- Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöfpler A, Möbius HJ, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke.* 2002;33(7):1834-9.
- Wilcock G, Möbius HJ, Stöfpler A; MMM 500 Group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol.* 2002;17(6):297-305.
- Malouf R, Birks J. Donepezil for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD004395. DOI: 10.1002/14651858.CD004395.pub2.
- Probstfield JL, Applegate WB, Borhani NO, et al. The Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP): an intervention trial on isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *Clin Exp Hypertens A.* 1989;11(5-6):973-89.
- Saxby BK, Harrington F, Wesnes KA, McKeith IG, Ford GA. Candesartan and cognitive decline in older patients with hypertension: a substudy of the SCOPE trial. *Neurology.* 2008;70(19 Pt 2):1858-66.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet.* 1997;350(9080):757-64.
- Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al.; PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens.* 2006;24(6):1201-8.
- Peters R, Beckett N, Forette F, et al.; HYVET investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008;7(8):683-9.
- Demarin V, Lisak M, Morović S. Mediterranean diet in healthy lifestyle and prevention of stroke. *Acta Clin Croat.* 2011;50(1):67-77.
- Čengić L, Vuletić V, Karlić M, Dikanović M, Demarin V. Motor and cognitive impairment after stroke. *Acta Clin Croat.* 2011;50(4):463-7.
- Martinić-Popović I, Lovrenčić-Huzjan A, Demarin V. Advanced asymptomatic carotid disease and cognitive impairment: an understated link? *Stroke Res Treat.* 2012;2012:981416. Epub 2012 Feb 28.
- Demarin V, Zavoreo I, Kes VB. Carotid artery disease and cognitive impairment. *J Neurol Sci.* 2012 Aug 24. [Epub ahead of print]
- Popović IM, Lovrenčić-Huzjan A, Šimundić AM, Popović A, Šerić V, Demarin V. Cognitive performance in asymptomatic patients with advanced carotid disease. *Cogn Behav Neurol.* 2011;24(3):145-51.
- Zavoreo I, Kes VB, Morović S, Šerić V, Demarin V. Breath holding index in detection of early cognitive decline. *J Neurol Sci.* 2010;299(1-2):116-9.
- Martinić-Popović I, Lovrenčić-Huzjan A, Demarin V. Assessment of subtle cognitive impairment in stroke-free patients with carotid disease. *Acta Clin Croat.* 2009;48(3):231-40.
- Demarin V. Vascular dementia: altering the pattern. U: Tetičković E, ur. *Sodobni pogledi na možgansko kap.* Maribor: Univerzitetni klinički center Maribor; 101-110.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Akademkinja Vida Demarin

Poliklinika Nemetova

10000 Zagreb, Nemetova 2

E-mail: vida.demarin@zg.t-com.hr; Telefon: + 385 1 4693 160