

## Vaskularna demencija

**Zlatko Trkanjec**

Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“  
Referentni centar za neurovaskularne bolesti Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske  
Referentni centar za glavobolju Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske  
Referentni centar za liječenje akutne i kronične boli Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske

**SAŽETAK** Demencija postaje sve veći problem modernoga društva zbog produljenja životne dobi pučanstva. Definira se kao neurološki sindrom koji se sastoji od poremećaja kognicije dovoljno teškoga da poremeti svakodnevno funkcioniranje bolesnika. Incidencija i prevalencija demencije raste sa starenjem stanovništva. Vaskularna je demencija najčešći oblik demencije u starijih osoba, odmah nakon Alzheimerove demencije. Izrazom vaskularna demencija identificiraju se bolesnici s teškim kognitivnim poremećajem zbog cerebrovaskularne bolesti, bilo nakon većeg ishemijskoga ili hemoragijskoga moždanog udara, lakunarnih i mikroskopskih kortikalnih infarkta, ili zbog srčanih i cirkulacijskih bolesti koje uzrokuju infarkte u bijeloj tvari. Blagi kognitivni poremećaj smatra se najranijom kliničkom manifestacijom Alzheimerove demencije, a sličan je koncept predložen za vaskularnu demenciju, nazvan vaskularni blagi kognitivni poremećaj (engl. *vascular mild cognitive impairment* – VaMCI). Koncept VaMCI-ja obuhvaća bolesnike s klasičnim vaskularnim čimbenicima rizika i stanovitim stupnjem kognitivnog poremećaja, ali ne s demencijom. Izraz vaskularni kognitivni poremećaj (engl. *vascular cognitive impairment* – VCI) odnosi se na sve oblike od blagog do teškoga kognitivnog poremećaja, koji su udruženi s vaskularnim oštećenjem, ispunjavali oni kriterije za vaskularnu demenciju ili ne. Taj oblik poremećaja uključuje one koji boluju od kognitivnih disfunkcija udruženih s moždanim udarom, višestrukim kortikalnim infarktima, višestrukim supkortikalnim infarktima, tihim infarktima, strateškim infarktima, bolešću malih krvnih žila s oštećenjima bijele tvari i lakunarnim infarktima. Napredovanje vaskularnoga blagog kognitivnog poremećaja u vaskularnu demenciju moglo bi se vjerojatno spriječiti odgovarajućim preventivnim mjerama i liječenjem vaskularnih čimbenika rizika. Time bi vaskularna demencija bili jedina demencija koja se može prevenirati i liječiti.

**KLJUČNE RIJEČI** demencija, vaskularna; dijagnostika; epidemiologija; liječenje; prevencija

**D**emencija se definira kao neurološki sindrom obilježen propadanjem normalno razvijenih kognitivnih funkcija, koji onemogućuje uspješno obavljanje svakodnevnih aktivnosti.<sup>1</sup> 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 tijekom demencija je progresivan.

Demencije se mogu podijeliti na kortikalne i supkortikalne. Kortikalne demencije dovode ponajprije 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)).<sup>1</sup>

Supkortikalne demencije dovode poglavito do usporavanja mentalnih procesa i razmišljanja (bradifreni-

ja), slaboga planiranja i procjena i do oštećenja proceduralnoga pamćenja. Supkortikalne demencije najčešće nastaju kao dio kliničke slike neke druge neurološke bolesti kao što su demencija u Huntingtonovoj i Parkinsonovoj bolesti, progresivnoj supranuklearnoj paralizi, multiploj sistemskoj atrofiji, Creutzfeld-Jakobovoj bolesti (CJB), multiploj sklerozi i nasljednim ataksijama.

Mješovite demencije (kortikalne i supkortikalne) uključuju demenciju s Lewyjevim tjelešcima (DLT) i kortikobazalnu degeneraciju (KBD).

Podjela na kortikalne i supkortikalne demencije moguća je u početnim stadijima bolesti, ali napredovanjem demencije dolazi do različitih kombinacije kortikalnih i supkortikalnih simptoma.

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

## DEFINICIJA

Tijekom vremena definicija vaskularne demencije znatno se mijenjala. Već krajem 19. stoljeća opisivane su aterosklerotička i senilna demencija kao dva različita sindroma. Prije oko 30 godina skovan je izraz multiinfarktna demencija (MID), a označivao je bolesnike koji su razvili demenciju nakon nekoliko moždanih udara. Isti se naziv rabio i za bolesnike koji su razvili demenciju nakon samo jednoga moždanog udara, a neki su autori takvu demenciju nazivali: demencija nakon moždanog udara (*post-stroke dementia*).<sup>3</sup> 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 (supkortikalna arterosklerotička encefalopatija ili Binswangerova bolest), a u vaskularne se demencije može ubrojiti i CADASIL (cerebralna autosomna dominantna arteriopatija sa supkortikalnim infarktima i leukoencefalopatijom).

Međutim, cerebrovaskularna bolest može uzrokovati i blage kognitivne poremećaje pa je za bolest u takvih bolesnika predložen naziv vaskularni blagi kognitivni poremećaj (engl. *vascular mild cognitive impairment* – VaMCI), koji bi odgovarao blagom kognitivnom poremećaju kao predstadiju Alzheimerove bolesti.<sup>4</sup>

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

## EPIDEMIOLOGIJA I ČIMBENICI RIZIKA

Ukupna prevalencija demencije u bogatim zemljama iznosi 5–10% 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.<sup>7</sup>

Populacijska epidemiološka ispitivanja i neuropatološki podatci 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 demenciji područje je intenzivnog istraživanja, a smanjena incidencija Alzheimerove demencije i vaskularne demencije zabilježena je uz regulaciju arterijske hipertenzije te uz uporabu statina.<sup>8,9</sup>

Međutim, podatci o učestalosti uzroka demencija mogu varirati i vjerojatno ovise o ispitivanoj dobnoj skupini, o bolesnicima uključenim u istraživanje, o ze-

mlji 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 jest povećana starosna dob. Prevalencija gubitka pamćenja, što onemogućuje obavljanje svakodnevnih funkcija, raste za svako desetljeće nakon 50. godine života. Oko 10% ljudi starijih od 70 godina i oko 20–40% ljudi starijih od 85 godina boluje od klinički manifestne demencije.<sup>7</sup>

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 arterijska 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 posljedicom 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.

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 se demencija rijetko dijagnosticira nakon kongestivnog srčanog zatajivanja, poslije veće operacije u starijih osoba ili nakon ugradnje prenosnice koronarne arterije. Supkortikalna 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 za demenciju. Lakune su biljezi bolesti malih krvnih žila i trebaju upozoriti na traženje prave dijagnoze i liječenje važnih čimbenika rizika.<sup>10-12</sup>

## DIJAGNOSTIKA

Dijagnoza vaskularne demencije primjerena je za osobu s akutnim nastupom i postupnom progresijom kognitivnoga 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 između ta dva stanja.

Mnoge osobe s vaskularnom demencijom boluju od generaliziranog kognitivnog deficita 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 supkortikalna oštećenja u prefrontalnom korteksu, koja rezultiraju supkortikalnom vaskularnom demencijom, često mogu 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 supkortikalnim oštećenjima mogu pokazivati ekstrapiramidne simptome i nestabilnost, što dovodi do padova. Česti simptomi su učestalo mokrenje i inkontinencija te disartrija i disfagija.<sup>13,14</sup>

U razlikovanju vaskularne demencije i Alzheimerove bolesti primjenjuje se Hachinskijeva ishemijska ljestvica koja uzima u obzir čimbenike udružene s vaskularnim razvojem demencije, kao što je nastup kognitivnog poremećaja, čimbenici rizika povezani s moždanim udarom, nenormalno ponašanje poput depresije i emocionalne nestabilnosti te žarišni neurološki simptomi i znakovi. 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. mješovitu demenciju, tj. Alzheimerovu demenciju i vaskularnu demenciju.<sup>15</sup>

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 arterijske hipertenzije	1
Podatak o preboljenim moždanim udarima	2
Prisutnost ateroskleroze	1
Fokalni neurološki simptomi	2
Fokalni neurološki znakovi	2
<b>UKUPNO</b>	<b>18</b>

Bolesnik s vaskularnom demencijom mora pokazivati neki oblik cerebrovaskularnih patoloških promjena na slikovnim prikazima mozga (kompjutorizirana tomografija /CT/ ili magnetska rezonancija /MR/). Pretrage slikovnog prikazivanja mozga pokazuju vaskularna oštećenja koja se mogu razlikovati u veličini, ovisno o stupnju vaskularnih patoloških promjena. Ta se oštećenja kreću od pojedinačnoga lakunarnog moždanog udara do višestrukih kortikosupkortikalnih moždanih udara i ishemijske periventricularne bijele tvari.

Konačan čimbenik potreban za postavljanje dijagnoze vaskularne demencije jest to da je kognitivni poremećaj nastao unutar tri mjeseca nakon cerebrovaskularnog događaja. Međutim, neke novije rasprave o taksonomiji osporavaju vremenski kriterij od tri mjeseca. U svakodnevnoj, rutinskoj kliničkoj praksi dijagnosticiranja kognitivnih poremećaja najčešće se upotrebljava ispitivanje mini-mentalnog stanja (*Mini Mental Status Examination* – MMSE).<sup>16</sup> Mini-mentalni test (*Mini Mental Status Examination* – MMSE) je jednostavan test koji pomaže u utvrđivanju postojanja kognitivnog poremećaja, kao i za praćenje progresije demencije. MMSE se sastoji od 30 pitanja za ispitivanje kognitivnih funkcija (orijentacija, radno i kratkotrajno pamćenje, govor i vizuospacijalne funkcije – preslikavanje). MMSE, kao i većina drugih, sofisticiranijih, današnjih testova za procjenu demencije pravljen za procjenu ponajprije Alzheimerove demencije. Svi su oni relativno neosjetljivi za poremećaje izvršnih funkcija pa zato dovode do prerijetkog dijagnosticiranja vaskularne demencije. Zbog toga se u posljednje vrijeme pokazalo da je za procjenu vaskularne demencije i nekih drugih oblika demencije (npr. supkortikalnih 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.<sup>17</sup>

Također se u dijagnostici vaskularne demencije primjenjuje 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.<sup>18</sup>

Utvrđeno je da su poremećaji u izvršnim funkcijama glavna odrednica nenormalnosti u aktivnostima svakodnevnoga života, upućujući na to da bi poremećaji u izvršnim funkcijama, uključujući poremećaje u aktivnostima svakodnevnoga života, mogli biti osjetljiviji 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 grupa *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 kliničkih 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.<sup>19</sup> U posljednje se vri-

jeme NINDS-AIREN kriteriji smatraju opsoletnim te su nedavno Američko društvo za bolesti srca i Američko društvo za moždani udar (*American Heart Association/American Stroke Association*) predložili novu klasifikaciju vaskularne demencije i vaskularnoga blagog kognitivnog poremećaja.<sup>20</sup>

Vaskularni kognitivni poremećaj:

1. Naziv vaskularni kognitivni poremećaj označuje sve oblike kognitivnih poremećaja od vaskularne demencije do vaskularnoga blagog kognitivnog poremećaja.
2. Ti se kriteriji ne mogu primijeniti na osobe koje imaju dijagnozu zlorabe alkohola ili droga. Osobe moraju biti u apstinenciji barem 3 mjeseca.
3. Ti se kriteriji ne mogu 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 vaskularnog blagog kognitivnog poremećaja čiji simptomi regrediraju, trebaju biti klasificirani u nepostojan (nestabilan) vaskularni blagi kognitivni poremećaj.

#### KLINIČKA SLIKA

Bolesnici s vaskularnom demencijom bouju od kognitivnog poremećaja 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 nedostatkom planiranja, dezorijentiranim mislima, ponašanjem ili emocijama. Stoga je to vrlo slično supkortikalnim neurodegenerativnim demencijama, katkad zvanim disegzekutivnim kognitivnim poremećajem. U tih bolesnika ponajviše su zahvaćene složene aktivnosti, kao što je kuhanje, odijevanje i održavanje kuće. Izvršna je disfunkcija relativno česta među starijim ljudima koji žive u nekoj zajednici i zahvaća jednu od šest osoba bez demencije. Gubitak izvršne funkcije važan je 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.<sup>21</sup>

Apatija i depresija često nastaju kao posljedica prekida prefrontalnih krugova u bolesnika nakon moždanog udara i ti 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.<sup>22</sup>

**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. arterijsku hipertenziju, dijabetes itd.), a često je prisutna i koronarna bolest srca ili ostale manifestacije generalizirane ateroskleroze. Obično se nalaze fokalni neurološki deficiti, kao što su 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 dovodi do sklonosti nastanku hemoragijskoga i ishemijskoga moždanog udara.<sup>23</sup>

**Supkortikalna aterosklerotička encefalopatija (Binswangerova bolest).** U nekih bolesnika s demencijom magnetska rezonancija mozga pokazuje bilateralne supkortikalne demijelinizacijske promjene bijele tvari, koje se nazivaju difuznom bolešću bijele tvari (leukoaraiosa) koja je često povezana s multiplim lakunarnim infarktima. Demencija može biti neprimjetna u početku i polagano napredovati, što je razlikuje od multiinfarktne demencije, iako neki bolesnici pokazuju postupno pogoršanje, što je tipično za multiinfarktne demencije. 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 sa pseudobulbarnim poremećajima ili bez njih (disfagija, disartrijska, 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 arterijsku hipertenziju ili neku drugu bolest koja može dovesti do stenoze malih moždanih krvnih žila.<sup>24,25</sup>

**CADASIL.** Dominantno nasljedni oblik difuzne bolesti bijele tvari poznat je i pod nazivom cerebralna autosomno dominantna arteriopatijska sa subkortikalnim

infarktima i leukoencefalopatijom (CADASIL). Klinički postoji progresivna demencija koja se razvija od petog do sedmog desetljeća života u brojnih članova obitelji koji mogu imati migrenu i rekurentni moždani udar bez arterijske hipertenzije u povijesti bolesti. Biposija 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 sistemske 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 zahvaćena tkiva potvrđuje dijagnozu.<sup>26</sup>

### 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: arterijska 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 ishemije 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 istraživanjima o vaskularnoj demenciji. U usporedbi s placebo-skupinom 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.<sup>27</sup>

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, simptoma u ponašanju te u relativnoj razini stresa u osoba koje pružaju skrb bolesnicima u odnosu na skupinu liječenu acetilsalicilnom kiselinom.<sup>28</sup>

U dva ispitivanja s memantinom u bolesnika s blagom do umjerenom vaskularnom demencijom srednja vrijednost bodova na ADAS-cog-u i MMSE-u znatno se popravila u skupini koja je uzimala memantin u us-

poredbi 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.<sup>29,30</sup>

Cochraneova je grupa zaključila da donepezil ima povoljan učinak u liječenju vaskularne demencije, da galantamin ima povoljan učinak u mješovitoj demenciji, dok povoljni učinci za memantin i rivastigmin nisu sigurno dokazani.<sup>31</sup>

Velik problem s kontroliranim kliničkim istraživanjima u vaskularnim kognitivnim poremećajima jest neujednačenost definicija i dijagnoze vaskularne demencije, raznolikost mjerenja ishoda liječenja i raznolikost 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, nootropne 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 arterijsku 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 Alzheimerove demencije 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, umjerenom konzumirati alkohol, kontrolirati tjelesnu masu i baviti se umjerenom tjelesnom aktivnošću. Na temelju danas dostupnih objavljenih istraživanja 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 arterijske hipertenzije u osoba koje imaju rizik za nastanak vaskularnoga kognitivnog poremećaja.

Pronađena je povezanost između arterijske hipertenzije u srednjoj životnoj dobi i kognitivnoga propadanja u starijoj životnoj dobi u većini opservacijskih istraživanja. Što se tiče vrste liječenja arterijske hipertenzije, rezultati istraživanja o utjecaju liječenja hipertenzije na smanjivanje 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 ( $\beta$ -blokator i diuretik) i u skupini koja je uzimala placebo.<sup>32</sup>

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 diuretikom ili bez diuretika u 4937 nedomentnih starijih hipertoničara.<sup>33</sup>

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 nitredipinom.<sup>18</sup> Antihipertenzivno liječenje smanjilo je vjerojatnost incidentnoga kognitivnog poremećaja za 38% u skupini od 946 Afro-Amerikanaca i bilo je udruženo s 28%-tnim smanjenjem rizika za ponovni moždani udar te sniženjem rizika za demenciju za 38–55%.<sup>34</sup>

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 za demenciju u skupini na aktivnom liječenju. Usporedbom dviju podskupina demencije (s prethodnim moždanim udarom ili bez nje) pokazalo se znatno smanjenje rizika za demenciju u skupini na aktivnom liječenju. U PROGRESS-MRI u skupini na aktivnom liječenju zaustavljena je ili odgođena progresija hiperintenziteta u bijeloj tvari.<sup>35</sup>

U studiji HYVET-COG (*Hypertension in the Very Elderly Cognitive Function*) 3336 bolesnika starijih od 80 godina sa sistoličkim tlakom <160 mm-Hg-a uzimalo je indapamid s perindoprilom ili placebo. Nije bilo razlike u kognitivnom pogoršanju između te dvije skupine.

U studiji PRoFESS (*Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes*), također nije nađena razlika u učestalosti demencija.<sup>36</sup>

U do sada objavljenih pet metaanaliza rizika za nastanak demencije u istraživanjima s antihipertenzivima zaključeno je da se rizik za nastanak demencije primjenom antihipertenziva smanjuje od 11 do 20%. Međutim, studije su imale različite metode selekcije bolesnika, različite modele procjene, tako da je teško donijeti definitivni zaključak o učinku primjene antihipertenziva na rizik za nastanak demencije.

Prema podacima iz opservacijskih i epidemioloških istraživanja 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.<sup>37</sup> Međutim, učinkovitost modifikacije ostalih vaskularnih čimbenika i primjena vitamina nema dokazanu uspješnost u prevenciji vaskularnih kognitivnih poremećaja. Također, nije dokazana niti učinkovitost antiagregacijske terapije u prevenciji vaskularnih kognitivnih poremećaja. Vaskularni kognitivni poremećaj područje je intenzivnog istraživanja posljednjih godina, što potvrđuju i naša istraživanja.<sup>37-44</sup>

## ZAKLJUČAK

Vaskularni kognitivni poremećaj važan je oblik kognitivnog oštećenja, koji se često prevodi. 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 supkortikalnim 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 tih lakunarnih moždanih udara mora uključivati energičnu terapiju da bi se spriječilo ponavljanje moždanog udara.

## ADRESA ZA DOPISIVANJE

Prof. dr. sc. Zlatko Trkanjec, dr. med.  
Klinika za neurologiju, KBC „Sestre milosrdnice“  
Vinogradska c. 29, 10000 Zagreb  
E-mail: ztrkanj@gmail.com  
Telefon: + 385 1 3768 282

## Vascular dementia

**SUMMARY** Dementia is a growing problem of modern society due to the increased age of the population. Dementia is defined as a neurological disorder, consisting of cognition disorders severe enough to disrupt daily function of patients. The incidence and prevalence of dementia increases with the aging population. Vascular dementia is the most common form of dementia in the elderly, right after Alzheimer's dementia. The term vascular dementia identifies patients with severe cognitive dysfunction due to cerebrovascular disease after ischemic or hemorrhagic stroke, lacunar and microscopic cortical infarction, or due to heart and circulatory diseases caused by infarcts in the white matter. Mild cognitive impairment is considered to be the earliest clinical manifestation of Alzheimer's dementia, and similar concept was proposed for vascular dementia named vascular mild cognitive impairment – VaMCI. VaMCI concept includes patients with classic 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 which are associated with vascular damage, no matter if they meet the criteria for vascular dementia or not. This type of disorder includes those who have cognitive impairment associated with stroke, multiple cortical infarcts, multiple subcortical infarcts, silent infarcts, strategic infarcts, multiple small vascular lesions in the white matter and lacunar infarcts. Progression of vascular mild cognitive impairment to vascular dementia could probably be prevented with proper preventative measures and treatment of vascular risk factors. This would make vascular dementia the only type of dementia that might be prevented and treated.

**KEY WORDS** dementia; diagnosis; epidemiology; prevention; treatment; vascular

### 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:S3–16.
- 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, eds. Vascular dementia. Proceedings of the 2<sup>nd</sup> 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.
- Román 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):189–98.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian 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. *Dement Neuropsychol.* 2009;3(2):74–80.
- Román 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, Kiess DN, Klimstra S, Kalayam B, Bruce ML, et al. 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; 2011:101–110.