

Vaskularni kognitivni upad in vaskularna demenca

Vascular cognitive impairment and vascular dementia

Klavdija Ovčar Štante,¹ Jure Potočnik,¹ Martin Rakuša^{1,2}

¹ Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Maribor

² Oddelek za nevrološke bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor

Korespondenca/ Correspondence:

Martin Rakuša,
e: ris101@gmail.com

Ključne besede:

vaskularna demenca;
vaskularni kognitivni upad; možganske žilne bolezni; spoznavne sposobnosti

Key words:

vascular dementia;
vascular cognitive impairment; vascular brain lesions; cognitive domains; the elderly

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn. 2017;
86:331–45.

Prispelo: 11. 5. 2016
Sprejeto: 1. 6. 2017

Izvleček

V razvitem svetu ima 5–10 % prebivalstva nad 65 let demenco, katere pojavnost še vedno narašča. Demence zaradi možganskih žilnih bolezni – vaskularna demenca (VaD) predstavljajo dobro petino vseh vzrokov za demenco. Milejša oblika je vaskularni kognitivni upad (VaKU). Za postavitev diagnoze VaD je pomembno, da sta upad spoznavnih sposobnosti in možgansko-žilna bolezen jasno časovno povezana ter ni popravljivih vzrokov za kognitivni upad. Pri postavitvi diagnoze uporabimo nevropsihološko testiranje in slikovne preiskave.

Glavni dejavniki tveganja za VaKU in VaD so starost, ateroskleroza, sladkorna bolezen in arterijska hipertenzija, ki sprožijo kaskado dogodkov v patogenezi kognitivne okvare. Ta je zelo raznolika in poteka z ali brez pridruženih nevroloških simptomov. Klinična slika je odvisna od področja in velikosti možganske spremembe.

Pri zdravljenju VaKU in VaD je najbolj pomembna primarna preventiva. Za zdravljenje simptomov VaKU in VaD se uporabljajo enaka zdravila kot za zdravljenje simptomov Alzheimerjeve bolezni. Pomembni sta še rehabilitacija in sekundarna preventiva ponovne možganske kapi.

Abstract

In the developed world, five to ten percent of people older than 65 years have dementia. One fifth of dementia etiologies are due to vascular brain lesions (VaD – vascular dementia). A milder form is called vascular cognitive impairment (VCI). The main clinical criteria for VaD are: 1. cognitive decline verified with standardized cognitive test/scale, 2. evidence of the associated vascular brain lesion, 3. excluded reversible causes of cognitive decline.

The main risk factors for VaD are age, atherosclerosis, diabetes and hypertension. They play a key role in pathogenesis of the cognitive impairment. Depending on the damaged brain region, different cognitive domains may be affected with or without other neurological signs. These diversities in the clinical picture challenge the correct diagnosis. Unique feature of VaD is its progression, which can be stopped, if patients receive an appropriate treatment.

The treatment of VCI and VaD symptoms is similar to that in Alzheimer's disease. More importantly, VCI may be slowed down or even stopped with proper secondary stroke prevention and good rehabilitation. The most efficient is primary stroke prevention with healthy lifestyle and treatment of acquired risk factors.

1. Uvod

Možganske žilne bolezni so heterogene in vodijo v različne klinične slike, ki so odvisne od področja prizadetosti. Vaskularne spremembe lahko v večini področij velikih možganov povzročijo upad spoznavnih sposobnosti, ki se mu je pogosto posvečalo manj pozornosti kot pridruženim telesnim zavrtostim (1). V preteklosti so ga označevali s terminom aterosklerotična demenca in so jo strogo ločevali od t. i. senilne demence (2). Kasneje sta se začela uporabljati izraza multi-infarktna ter poinfarktna demenca. Prvi označuje demenco, nastalo po več zaporednih možganskih kapeh, drugi upad spoznavnih sposobnosti pri bolniku po posamezni simptomatski možganski kapi (2).

Šele pred dvema desetletjema je v uporabo stopil termin vaskularna demenca (VaD), ki je heterogeni sindrom s patofiziološko podlago cerebrovaskularne bolezni in končnim kliničnim izidom, demenco.

Za še natančnejšo postavitev diagnoze VaD obstaja več različnih kliničnih meril različnih strokovnih združenj npr. National Institute of Neurological Disorders in Stroke-Canadian Stroke Network Working Group (NINDS-AIREN) (3), Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV-R) (4), International Classification of Diseases (ICD 10) (5). Za definitivno VaD velja, da je prisoten kognitivni upad v vsaj dveh kognitivnih domenah, ki pred žilnim dogodkom ni bil prisoten (6,7). Kognitivni upad ni odvisen od prizadetosti zaradi motornih ali senzornih primanjkljajev po kapi in vpliva na bolnikove vsakodnevne aktivnosti (6,7).

Ker je upad spoznavnih sposobnosti lahko tudi blažji, se je podobno kot pri blagem kognitivnem upadu ob Alzheimerjevi bolezni (AB) začel uporabljati

ti še izraz vaskularni kognitivni upad (VaKU) (8,9) yet there is little agreement as to what this concept encompasses or how it is defined. A critical review reaches the conclusion that the concept of 'vascular dementia' has become obsolete. 'Vascular' is too generic, and fails to identify specific etiologies which may be subject to current and future preventive measures. 'Dementia' identifies patients too late to do much about their problem. An alternate approach is suggested. Identify patients across the whole spectrum of vascular cognitive impairment, from high risk with no deficit ('brain-at-risk stage'). Definiran je kot sindrom slabšanja globalnih ter področno specifičnih kognitivnih funkcij, ki je posledica možganske žilne patologije (7). Za razliko od VaD, so kognitivne funkcije prizadete, vendar ne v tolikšni meri, da bolniki ne bi mogli več funkcionirati v vsakodnevnih aktivnostih (10). Okvarjeno mora biti najmanj eno kognitivno področje po možganskem žilnem dogodku (neodvisno od motornih ali senzornih primanjkljajev po možganski kapi). Področja, ki jih ocenjujemo so spomin, pozornost, izvršilne funkcije, jezik in govorno izražanje ter vidno-prostorsko procesiranje (6,7,11,12).

Wright s sodelavci (7) je VaKU razdelil v štiri podskupine: amnestični, amnestični z okvarjenimi ostalimi domenami, neamnestični z okvaro ene domene in neamnestični z okvaro več področij spoznavnih sposobnosti.

Nastanek VaKU in VaD je lahko akuten, neposredno po simptomatski možganski kapi, ali pa napreduje v zagonih (ponavljajoči se infarkti). Lahko je subakuten in ob pridruženih nevrodegeneraciji počasi napreduje. Prisotno je lahko tudi postopno izboljšanje (13-16).

S preglednim člankom smo želeli opozoriti na pogostost VaKU in VaD, vzrokih zanj, njihovih kliničnih značilnosti ter možnosti zdravljenja, preprečevanja in rehabilitacije. Čeprav je VaD pomemben vzrok invalidnosti bolnikov po možganski kapi (17), je med slovenskimi zdravniki še vedno premalo poznana (18).

2. Epidemiologija VaD in VaKU

Rezultati epidemioloških raziskav pojava VaKU in VaD si niso čisto enotni. Razlikujejo se zaradi različnih metod odkrivanja upada spoznavnih sposobnosti in zaradi razlik med populacijami različnih geografskih področij ter etničnih skupin prebivalstva (10,16).

Prevalenca vseh demenc različnih etiologij v populaciji nad 65 let je v razvitih državah med 5 % in 10 % (7,10). Med njimi je VaD takoj za AB druga najpogostejša vrsta demence. V razvitem svetu ji pripisujejo 20 % vseh oblik demenc in v državah v razvoju 26 % (10,19). Epidemioloških podatkov za Slovenijo nimamo. V naši bližini so večje epidemiološko študije ILSA izvedli v Italiji in ugotovili, da je imelo 27 % bolnikov z demenco VaD (20). Število vseh bolnikov z VaD sčasoma eksponentno narašča in se podvoji vsakih 5,3 let, medtem ko se prevalenca AB podvoji na vsake 4,3 leta (7,21). Nekatere projekcije kažejo, da naj bi v prihodnosti število obolelih za demenco žilne etiologije celo preseгло število obolelih z demenco ob AB. Razlog je v pogostosti srčno-žilnih boleznih, ki vodijo v razvoj VaD – kronično srčno popuščanje, ateroskleroza in arterijske hipertenzije (AH) (10). Po drugi strani Korczyn s sodelavci predvideva, da bo zaradi zmanjšanja pojavnosti možganske kapi v razvitem svetu incidenca VaD upadla (16).

Še višja od VaD naj bi bila prevalenca blažjih oblik (7). V ZDA ima VaKU okrog 3 milijone ljudi (7). Upad spoznavnih sposobnosti se pojavi pri približno eni tretjini bolnikov v roku 3 mesecev po možganski kapi, od tega 8 % zadostuje merilom za postavitev diagnoze VaD (11,22,23). Makin s sodelavci je v metaanalizi ugotovil, da je 4 leta po lakunarnem infarktu VaKU prisoten pri 30 % bolnikov, po nelakunarnem pri 23 % (24). Raziskava Douirija s sodelavci kaže, da naj bi bil kognitivni upad 5 let po možganski kapi prisoten skoraj pri polovici bolnikov (25). Blažje oblike VaKU same po sebi ne napredujejo, vendar je ob neprimernem zdravljenju vzrokov možnost poslabšanja ali pojava VaD večja, v 5 letih kar za polovico (11,16).

Težave pri natančnejših epidemioloških preiskavah predstavlja tudi neenotnost diagnostičnih meril za postavitev diagnoze VaKU in VaD ter pomanjkanje izvidov slikovnih preiskav za odkrivanje potencialnih možganskih sprememb, ki se ne izvajajo rutinsko (16,26). Pendleburyjeva je s sodelavci opozorila na problem kognitivnega upada pri bolnikih še pred možgansko kapjo, ki je po rezultatih študije prisoten pri 10 % bolnikov (22). Pri 25–50 % bolnikov po možganski kapi so bile odkrite podobne nevrodegenerativne spremembe možganov kot pri AB (7).

3. Dejavniki tveganja

Najpomembnejši dejavnik tveganja za razvoj kognitivnega upada je starost (10). Po 50. letu pojavnost demence eksponentno narašča. Pri starejših od 70 let je dementnih 10 % in pri starejših od 85 let 20–40 %. VaKU se pogosteje pojavlja pri moških, mlajših od 75 let za razliko od blagega kognitivnega upada pri AB, kjer pogosteje obolevajo ženske (15). Izobrazba sama po sebi ne vpliva na hi-

trejši razvoj kognitivnega upada, vendar drži, da bolniki z nižjo izobrazbo dose-gajo slabše rezultate nevropsihološkega testiranja (15,16,19).

VaKU je več v populacijah, kjer se po-gosteje pojavlja bolezen malih žil (*angl.* small-vessels disease) tj. pri Azijcih, tem-nopoltih in Latinoameričanih (14).

Pomembno spoznanje je, da so de-javniki tveganja za pojav VaD podobni kot dejavniki tveganja za pojav AB. Zato ne preseneča dejstvo, da se pri komor-bidnih bolnikih patološki mehanizmi upada spoznavnih sposobnosti prekri-vajo (16). Nastane t. i. demenca mešane etiologije (27). Eden glavnih dejavnikov je ateroskleroza, ki prizadene predvsem velike in srednje velike arterije Willi-sovega kroga (16). Tromboze teh žil ali tromboembolije manjših po rupturi aterosklerotičnega plaka vodijo do mož-ganske hipoperfuzije in zato VaKU (12). Druga pogosta dejavnika tveganja sta atrijska fibrilacija in bolezen karotidnih arterij (12).

Tveganje za pojav demence skoraj podvoji sladkorna bolezen (SB) (12). Po-gostejša je tako demenca Alzheimerjeve-ga kot vaskularnega tipa, vendar slednja predstavlja večje relativno tveganje pri bolnikih z SB tipa 2 (28). Raziskava, ki je temeljila na obdukcijskih preiskavah možganov, je odkrila, da so »nediabetič-ne« demence povezane z višjo stopnjo depozitov A β (29), medtem ko je demen-ca pri bolnikih z diabetesom povezana z več mikrovaskularnimi infarkti (12). Jasna povezava med SB in možgan-sko atrofijo ter lakunarnimi infarkti je bila ugotovljena tudi z nevroslikovnimi preiskavami (30). SB tipa 1 je povezana predvsem z zmanjšanjem celotnega vo-lumna možganov, medtem ko je SB tipa 2 z globalno atrofijo in lakunarnimi in-farkti (30). Pri sladkornih bolnikih se iz VaKU prej razvije demenca kot pri tistih brez SB (31). Neodvisna dejavnika za po-

jav demence sta tudi trajanje diabetesa in obstoj periferne okluzijske arterijske bolezni (12,32).

K pojavu VaD pripomore tudi arterij-ska hipertenzija (AH). Njen vpliv je po-vezan z več mehanizmi, ki poškodujejo belo substanco (12,33). Spremembe v beli možganovini pri starajoči se populaciji brez demence so povezane z AH; nezdra-vljena in nekontrolirana AH je povezana s spremembami v beli možganovini in slabša potek VaD (12,33). Klinične razi-skave kažejo, da se pri bolnikih z zdra-vljeno AH tveganje za pojav demence zmanjša (34,35). AH v srednjih letih (okoli 54. leta) poveča tveganje za VaD v starosti (približno 25–30 let kasneje), po-sebej če ni zdravljena, in lahko prispeva k atrofiji hipokampusa (12,36–39).

Drugi dejavniki tveganja za pojav srč-no-žilnih bolezni in posredno za pojav VaD so še metabolni sindrom, abdomi-nalna debelost, dislipidemija, hiperho-mocisteinemija in kajenje.

Depresija je pogost odraz kronične bolezni in je tipično prisotna pri desetini ljudi po 60. letu starosti (31). Poleg osta-lih psihiatričnih simptomov se pogosto kaže z upadom spoznavnih sposobnosti, ki ga je potrebno ločiti od drugih mož-nih etiologij (40). Hkrati se pojavi pri polovici bolnikov v 5 letih po možganski kapi in pomembno poslabša izid bole-zni (16,41). Je tudi dejavnik tveganja za razvoj VaKU (16,41).

Genetski dejavniki, ki bi lahko igra-li vlogo v pojavu VaD še niso natančno raziskani. Znani sta vsaj dve dedni bole-zni, na primer cerebralna avtosomno dominantna (CADASIL) ter avtosomno recesivna arteriopatija s subkortikalni-mi infarkti in levkoencefalopatijo (CA-RASIL), ki povečata možnost nastanka VaD (15,16,42,43). Tveganje za možgan-sko kap in upad spoznavnih sposobnosti je večje tudi pri mutaciji gena, ki kodira apolipoprotein E ϵ 4 (APOE4) (16). Isti

gen igra pomembno vlogo še pri pojavu AH in AB (16).

4. Patogeneza VaKU in VaD

Nastanek VaKU/VaD poteka kot kaskada dogodkov, ki se začne s prisotnostjo dejavnikov tveganja. Ti vodijo v možganskožilno bolezen in zato hipoksijo prizadetih območij, ki so odgovorna za okvaro spoznavnih sposobnosti (44). Patološko VaKU/VaD delimo na demenco zaradi bolezni velikih žil, bolezni malih žil, demenco zaradi ishemije in hipoperfuzije ter demenco zaradi možganske krvavitve (14).

Bolezen velikih žil nastane zaradi tromboz in tromboembolij glavnih možganskih arterij in njihovih vej (14). Popolna zapora področne arterije povzroči nastanek obsežnih možganskih infarktov, ki so simptomatski in večji od 10 mm (16). Deset odstotkov je lociranih v področju med dvema glavnima arterijama in jih imenujemo obrobni infarkti ali infarkti prelivne cone (16). Podobno lahko nastanejo infarkti prelivne cone v primeru dolgotrajne nepopolne zapore možganskih arterij, kar zmanjšana prekrvavljenosti področij, ki so najbolj oddaljena od glavnih arterijskih vej (12).

Infarkti so lahko tudi strateški in prizadenejo možganska območja, ki so odgovorna za področno specifične sindrome (16). Najpomembnejša strateška mesta nastanka infarkta so girus angularis, medialni frontalni reženj, inferiorno medialni del temporalnega režnja, hipokampus in talamus (13). Pri demencah zaradi multiplih možganskih kapi najdemo več mikroinfarktne področij, ki lahko potekajo asimptomatsko (12).

Bolezen malih žil prizadene možganske arteriole, kapilare ter venule predvsem v subkortikalnih predelih možganov in so najpogostejši vzrok za nastanek VaD (14). Patološko nastane zaradi raz-

ličnih vzrokov med katerimi sta pogosta AH in amiloidna angiopatija (12,45).

Patološke spremembe najdemo v endotelu, bazalni membrani arteriol, v gladkih mišicah žilne steni in pericitih ob žilah kar privede do okvare krvno možganske pregrade in okvare možganskega parenhima (46). Pri sporadičnih subkortikalnih lakunarnih infarktih je pogost vzrok disfunkcija endotela in hielinizacija bazalne membrane, medtem ko pri kortikalnih lakunarnih infarktih pogosteje najdemo depozite amiloida v bazalni membrani (46). Pri nekaterih dednih boleznih (CADASIL) je glavno mesto okvare mišična plast arteriol, medtem ko pri drugih pride do okvare kolagena.

Okvare se kažejo kot mikroinfarkti, nepopolni infarkti, lakune (lakunarni infarkti, lakunarne krvavitve) razširjeni perivaskularni prostori in okvare bele možganovine. Lakunarni infarkti so definirani kot infarkti, veliki do 15 mm. Nekateri raziskovalci menijo, da definicija ni ustrezna in predlagajo velikost do 20 mm, če so merjeni na aksialnih rezih na MR slikah možganov (47). Pogosto so asimptomatski. V primeru številnih infarktov govorimo o lakunarnem statusu ali *franc.* »état lacunaire« (16). Nepopolni infarkti bele možganovine se kažejo z ishemično levkoencefalopatijo (12).

VaD povzročajo tudi subduralne krvavitve, subarahnoidalne krvavitve in krvavitve v možganski parenhim (27).

5. Klinična slika VaKU in VaD

V preteklosti so demence delili na kortikalne in subkortikalne. V prvo skupino je sodila predvsem Alzheimerjeva bolezen s primarno okvaro spomina, medtem ko sta v drugo sodila demenca pri Parkinsonovi bolezni in vaskularna demenca z okvarami drugih kognitivnih

področji, npr. eksekutivnih funkcij (48). Koncept te delitve je danes nekoliko preživet, ker različnih vrst demenc ne moremo med seboj strogo ločiti glede na lokacijo s kliničnim pregledom, nevropsihološkimi ali nevropatološkimi preiskavami (48).

Nevropsihološki profil VaKU/VaD je odvisen od lokacije in obsega žilne patologije (12,26,45,49). Za klinično delo je pomembno, da ločimo upad spoznavnih sposobnosti glede na velikost prizadetih žil in na pridružene dedne dejavnike (17,50).

Zaradi lažje predstave pa lahko delitev na (sub)kortikalne demence uporabljamo v smislu, da med subkortikalne demence štejemo VaD, ki nastanejo zaradi subkortikalnih možganskih kapi in okvare bele možganovine, medtem ko velike infarkte štejemo med kortikalne VaD (51).

5.1. Bolezni velikih žil – kortikalne okvare

Za bolezni velikih žil je značilna nenadna simptomatika, ki nastane zaradi obsežnega možganskega infarkta celotne poloble možganske skorje ali zaradi strateškega infarkta (13,17). Sem štejemo tudi multiple možganske infarkte. Ti za razliko od zgornjih dveh etiologij potekajo z zabrisanim začetkom in postopnim napredovanjem okvare spoznavnih sposobnosti (17).

Okvara spoznavnih sposobnosti je lahko globalna ali pa zajema pretežno spomin, vidno-prostorsko procesiranje in psihomotorno hitrost.

V odvisnosti od prizadetega možganskega področja so VaKU lahko pridruženi drugi nevrološki sindromi, ki so značilni za prizadeto območje. Spremembe možganske skorje so odgovorne za nastanek parez, afazij in apraksij (9,15).

Obsežni infarkti so razlog za razvoj epileptičnih napadov in drugih sindromov zaradi prizadetosti možganske skorje, ki jim je pridružen kognitivni upad (13,17). Ob infarktu leve hemisfere možganov je pri približno tretjini bolnikov po možganski kapi prisotna afazija (13,17).

Strateški infarkti povzročijo akutno nastalo demenco (50). Skoraj polovica bolnikov s strateškim infarktoma ima prizadeto prefrontalno skorjo, ki se kaže s prizadetostjo izvršilnih funkcij (29). Bolniki imajo moteno pozornost, načrtovanje kompleksnejših dejavnosti, neorganizirane misli, spremenjeno vedenje in čustvovanje (16,21). Klinična slika je podobna frontotemporalni demenci (13,16).

Akutno nastala motnja spomina nastane po spremembi v temporalnem lobusu in hipokampusu. Bolniki imajo podobno klinično sliko kot pri AB (15,16,52).

Spremembe v okcipitalnem in parietalnem režnju povzročijo okvare vidno-prostorskega procesiranja (13). Pri okvari angularnega girusa imajo bolniki moteno procesiranje vidno-prostorskih informacij, disfazijo in disgrafijo. Kadar je girus angularis prizadet na dominantni strani, govorimo o Gerstmanovem sindromu. Bolniki dodatno ne zmorejo računati (akalkulija), ne prepoznajo prstov (agnozija) in zamenjajo levo z desno stranjo (13).

Pri multiplih možganskih infarktoma je zaradi mnogih manjših ishemičnih sprememb naenkrat prizadetih več posameznih področij spoznavnih sposobnosti (45). Mali infarkti sprva ne povzročajo jasnih nevroloških okvar. Prvi znak so ob kognitivnih motnjah, motnje hoje in mokrenja (13,17). Znaki so podobni kot pri hidrocefalusu. Z napredovanjem bolezni se kognitivni upad stopnjuje in nastane demenca (29). Pridružene so ji

lahko hemipareza, afazija, apraksija in agnozija (13).

5.2. Bolezni malih žil – subkortikalne okvare

Bolezni malih žil se najpogosteje klinično izrazijo pri okvari hipotalamusa, bazalnih ganglijev ter pri subkortikalni okvari temporalnega in frontalnega režnja (46). Kognitivni upad nastaja postopoma. Okvarjena je gladkost govora in izvršilne funkcije (načrtovanje, organiziranje, menjavanje med nalogami) (50). Bolniki imajo pogoste motnje razpoloženja in vedenja, ki z napredovanjem bolezni lahko vodijo do nastanka depresije (17). Pridružijo se lahko težave z ravnotežjem, hojo in nadzorom sfinktrov (15,16).

Ob prizadetosti bazalnih ganglijev je okvarjena predvsem motorična kontrola, podobno kot pri parkinsonizmu (12,16). Motnje spomina s pridruženimi motnjami čustvovanja lahko nastanejo pri okvari povezave med limbičnim sistemom in hipokampusom.

Poleg jasnih infarktov je lahko vzrok za nastanek VaKU hipoperfuzija možganov. Nanjo pomislimo predvsem, ko s slikovnimi preiskavami možganov ne dokažemo področij kapi (17,50). Okvara se kaže kot globalna kognitivna motnja (50).

6. Diagnosticiranje

Diagnoza vaskularnega kognitivnega upada ni enostavna, saj pogosto prizadene različne spoznavne sposobnosti, ki so lahko blago do hudo okvarjene (15,16). Za postavitev diagnoze VaKU oz. VaD so klinično najpomembnejše tri lastnosti: prisoten upad spoznavnih sposobnosti, prisotna možgansko žilna bolezen in jasna časovna povezava med njima (21).

Slovenske smernice za obravnavo bolnika z demenco, izdane v posebni izdaji glasila Slovenskega psihiatričnega združenja leta 2013 (53), opredeljujejo diagnostična merila za demenco zaradi možgansko žilne bolezni po priporočilih NINDS-AIREN. Bolnik mora imeti kognitivni upad na spominskem in še vsaj enem kognitivnem področju. Kognitivna področja so 1. jezik, 2. učenje in spomin, 3. socialne sposobnosti, 4. kompleksna pozornost, 5. izvršilne funkcije in 6. zaznavno-motorične funkcije (54). Upad mora biti povezan z možgansko žilno boleznijo, ugotovljeno z nevrološkim pregledom ali s slikovnimi preiskavami. Na slikah lahko vidimo strateški infarkt, več lakunarnih ali večjih infarktov v povirju velikih možganskih žil ali obsežne periventrikularne lezije bele možganovine. Kognitivni upad lahko nastane nenadoma oziroma v roku treh mesecev po infarktu. V primeru številnih infarktov lahko kognitivni upad stopničasto napreduje.

Demenca zaradi možgansko žilne bolezni je verjetna, kadar so izpolnjena vsa prej navedena merila. Če obseg kognitivnega upada ni zadosten za pomembno izgubo samostojnosti pri vsakodnevni aktivnostih, se diagnoza definira kot kognitivni upad zaradi možganskožilne bolezni.

Pred postavitvijo diagnoze moramo izključiti druge, reverzibilne vzroke za kognitivni upad in oblike psevdodemenc (npr. depresijo ali druge psihiatrične bolezni). Ob sumu na VaKU je potrebno opraviti standardne krvne preiskave (krvna slika, sedimentacija eritrocitov, elektroliti, retenti, jetrni testi, testi ščitnice, vitamin B12 in folna kislina), radiološke preiskave možganov (računalniška tomografija (CT), magnetnoresonančna tomografija (MRT) možganov ter po potrebi dodatne preiskave (elektroencefalografija, lumbalna punkcija, pozitron-

ska emisijska tomografija, enofotonska emisijska računalniška tomografija, genetska testiranja) (6,53). Avtorji priporočil NINDS-AIREN predlagajo tudi obširno standardizirano nevropsihološko testiranje vseh prej omenjenih kognitivnih področij (11).

Radiološke metode slikanja glave so sicer zelo občutljive za dokazovanje sprememb na možganskem ožilju, a ne razlikujejo med bolniki, ki so zaradi njih razvili kognitivni upad in med tistimi, ki ga niso (16). Lakunarne infarkte odkrijemo z MRT. Vidni so kot področne hiperintenzitete na T₂-uteženih sekvencah, ki jim sovpadajo hipointenzitetne spremembe na T₁-uteženih in FLAIR sekvencah (30). Mikrokrvavitve lahko prikazemo s T₂* sekvenco ali SWI (47). Za slikanje anatomije demenc se uporablja merjenje preseka možganske skorje in hipotalamičnega področja (30). Ta je zaradi atrofije pomembno zmanjšan (30). Atrofična področja so vidna tako na CT kot MRT slikah (30).

Najbolj zanesljivo diagnostično merilo za potrditev diagnoze VaKU in VaD je še vedno histopatološka analiza možganov po smrti (16).

6.1. Nevropsihološka diagnostika

Nevropsihološka obravnava je, ob natančni anamnezi, heteroanamnezi in splošnem pregledu, ena od ključnih diagnostičnih postopkov pri sumu na upad spoznavnih sposobnosti (53). Pomembna je tako za izključitev nevropsihiatričnih bolezni (depresija, afazija), kot za oceno stopnje kognitivnega upada in orientacijsko opredelitev možnega vzroka zanj (53).

V namen natančnejše nevropsihološke obravnave so se začeli uporabljati različni preizkusi za ugotavljanje upada globalnih in področno specifičnih spoznavnih sposobnosti (14,16). Najpo-

membnejši lastnosti dobrih nevropsiholoških testov sta dobra občutljivost za dokaz upada spoznavnih sposobnosti ter zanesljivost za ločevanje VaKU od normalnega procesa staranja in drugih etiologij, ki se kažejo s kognitivnim upadom (55,56).

Specifičen test za VaKU/VaD je Hachinskijeva ishemična lestvica (57). Vprašalnik zajema 13 trditev. Najvišje število točk, ki jih bolnik lahko doseže, je 18. Če ima bolnik kognitivni upad in doseže manj kot 4 točke, je lahko vzrok AB, če doseže več kot 7 točk, bi to lahko bil posledica vaskularne okvare. Občutljivost in specifičnost sta okoli 90 %.

Najbolj razširjen nevropsihološki test za opredelitev okvare kognitivnih funkcij je Mini Mental Status Examination, ki ga pri nas poznamo kot Kratek preizkus spoznavnih sposobnosti (KPSS) (55). Ta vključuje le malo postavk za ovrednotenje izvršilnih funkcij in VaKU pogosto podcenjuje. V eni od študij so pokazali, da je občutljivost testa večja od 70 % le pri presečni vrednosti 29/30 točk (56). Za ocenjevanje izvršilnih funkcij se dodatno uporabljata test risanja ure (TRU) (58) in test prerisovanja predmetov. Nobeden od teh ni dovolj zanesljiv, da bi ločeval VaKU od ostalih vzrokov za upad spoznavnih sposobnosti (15,16).

Nekoliko bolj zanesljiva preizkusa za dokazovanje VaKU po možganski kapi sta Montrealska lestvica ocenjevanja kognicije (MoCA) (59-61) in Vascular Dementia Assessment Scale (VaDAS-Cog) (62). Slednja ni prevedena v slovenščino. V obeh so ob funkciji spomina ovrednotene še izvršilne funkcije, vidno-prostorsko procesiranje, abstraktno mišljenje in pozornost (56,62). Občutljivost in specifičnost MoCA je optimalna pri presečni vrednosti 25/30 točk. Občutljivost je 77 % in specifičnost 83 % (56).

Pri testiranju kognitivnega upada so preizkusili tudi baterijo frontalnih testov

(Frontal Assessment Battery) (63). Povprečni rezultati testa se niso pomembno razlikovali med skupino bolnikov z AB in VaD. Pomembne razlike so bile na dveh podtestih. Bolniki z VaD so slabše izvedli test po Lurii in slabše reševali konfliktne situacije.

7. Primarna in sekundarna preventiva

Cilj primarne preventive je z zgodnjim diagnosticiranjem in z optimalnim zdravljenjem znanih dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni in kap zmanjšati incidenco VaD (64). Dejavniki tveganja za VaD, na katere lahko vplivamo, so AH, srčne bolezni (atrijska fibrilacija), kajenje, povišane koncentracije lipidov, SB in povečana raven homocisteina (15,65). Zmanjševanje teh zmanjšuje verjetnost možganske kapi in s tem zniža tveganje za pojav VaD (15,66). S sekundarno preventivo želimo preprečiti ponovno kap in upočasniti napredovanje kognitivnega upada (64). K njej sodi zdravljenje AH, hiperholesterolemije, hitra ugotovitev kapi, reperfuzijsko zdravljenje (ob indikacijah) ter dobra rehabilitacija bolnika po kapi (64).

Nezanemarljiv je tudi vpliv hrane. Folati in vitamin B12 igrajo zaščitno vlogo pri upadu spoznavnih sposobnosti in demenci, prav tako je pri preprečevanju kognitivnega upada pomembna uravnotežena kombinacija antioksidantov (67,68). Več raziskav je odkrilo povezavo med zvišanimi ravnmi homocisteina in povečanim tveganjem za demenco ali kognitivni upad (67,69). V eni od raziskav (70) so ugotovili zmanjšanje tveganja za demenco pri tistih, ki uživajo mediteransko hrano. Uživanje rib bi lahko tudi izboljšalo spoznavne sposobnosti (71).

Raziskave so pokazale tudi obratno sorazmerje med stopnjo socialnih sti-

kov pri starejših in kognitivnim upadom (67). Tveganje za demenco oz. upad spoznavnih sposobnosti zmanjša tudi ukvarjanje s kognitivnimi dejavnostmi v starosti ter telesna dejavnost (15,65,67). Pozitivno naj bi na miselne sposobnosti vplivale tudi prostočasne dejavnosti, kot se potovanje, vrtnarjenje, kvačkarnje (15,65,67). Zelo pomembno je tudi svetovanje o zdravem življenjskem slogu.

7.1. Vpliv arterijske hipertenzije

Tveganje za demenco se poveča s povišanim sistolnim krvnim pritiskom (72,73). V raziskavi Syst-Eur so ugotovili, da se incidenca demence zmanjša pri starejših bolnikih, pri katerih so zdravili izolirano sistolno hipertenzijo (72). Rezultati kažejo, da bi na vsakih 1.000 posameznikov, zdravljenih 5 let z antihipertenzivnimi zdravili, preprečili 19 primerov demence (72). V raziskavi Systolic Hypertension in Europe Study je terapija AH z inhibitorjem kalcijevih kanalov (nifedipinom) zmanjšala tveganje za VaD za 55 % (35).

V raziskavi Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) je nižanje tlaka s perindoprilom v kombinaciji z indapamidom pri bolnikih po kapi statistično značilno zmanjšalo tveganje za demenco (64). Podoben vzorec so ugotovili tudi za kognitivni upad, pri katerem se je v splošni populaciji tveganje z aktivnim zdravljenjem zmanjšalo za 19 %, pri bolnikih po kapi pa za 45 % (64). Kombinirano antihipertenzivno zdravljenje je bilo bolj učinkovito v zmanjševanju povišanega krvnega tlaka kot monoterapija (64). Po 36 mesecih aktivnega zdravljenja s perindoprilom z ali brez indapamida je bila srednja prostornina spremembe bele možganine značilno zmanjšana (74). Aktivno zdravljenje povišanega krvnega tlaka lahko torej ustavi ali vsaj upočasni na-

predovanje sprememb v beli možgani-vini (74).

Sistematski pregled člankov o raziskavah učinkov antihipertenzivov na demenco, je pokazal, da slednji koristijo dementnim bolnikom (73). Najpogosteje preučevani antihipertenzivi so bili blokatorji kalcijev kanalčkov, diuretiki in zaviralci angiotenzin-konvertaze (ACE). Tveganje za pojav in napredovanje demence so signifikantno zmanjšali predvsem zaviralci ACE in diuretiki (73).

7.2. Vpliv povišanih maščob

Druga pomembna skupina zdravil so statini (zaviralci HMGCoA (3 hidroksi-3metilglutaril-koencim A) reduktaze), ki so se uveljavili v sekundarni preventivi možganske kapi in preprečevanju ateroskleroze.

Epidemiološka raziskava učinkov statinov (75) je pokazala, da imajo posamezniki, starejši od 50 let, ki jih uporabljajo, bistveno manjše tveganje za razvoj demence. Podobno je dokazal tudi Hajjar s sodelavci (76), ki je raziskoval povezavo med uporabo statinov in prevalenco demence ter vpliv statinov na napredovanje kognitivnega upada. Ugotovil je, da je raba statinov povezana z nižjo prevalenco demence in upočasnjuje upad spoznavnih sposobnosti. Rezultati številnih raziskav so torej pokazali, da zdravljenje s statini zmanjša tveganje za razvoj demence ali kognitivnega upada, pri čemer večina avtorjev ne razlikuje med AD, VaD in ostalimi oblikami demence (64).

Pri tem se postavlja vprašanje, kaj bi bil razlog ugodnega delovanja statinov. Poleg njihovih znanih učinkov na znižanje ravni holesterola bi bil lahko razlog tudi nevrogeneza. S poskusi na podganah so namreč ugotovili povečano število piramidnih celic, izboljšanje spoznavnih sposobnosti in zmanjšano pojavljanje depresije pri podganah, ki so

štiri tedne prejemale 5 mg/kg simvastatina (77).

8. Simptomatsko zdravljenje vaskularne demence

Zdravila za VaKU ali VaD nimamo. Za zdravljenje simptomov se uporabljajo ista zdravila kot za zdravljenje simptomov Alzheimerjeve demence (44), zdravila za preprečevanje sekundarne možganske kapi (glej zgoraj) in eksperimentalna zdravila (64).

8.1. Kognitivni spodbujevalci

V to skupino sodijo zaviralci acetilholin esteraze (donepezil, rivastigmin, galantamin) ter spodbujevalci glutamatskih N-metil D-aspartat (NMDA) receptorjev (memantin).

Holinergični deficit pri vaskularni demenci bi lahko bil posledica ishemije bazalnega jedra (Meynert) ali motnje v holinergičnem prenosu zaradi žilnih sprememb (10). Pri zdravljenju z donepezilom so bolniki dosegli statistično pomembno izboljšanje v spoznavnih sposobnostih, globalnem in vsakodnevnem funkcioniranju (12). Do podobnih zaključkov so prišli v dveh velikih kliničnih študijah (78,79), v katerih so bolniki 54 tednov prejemali 5 mg ali 10 mg donepezila. Ugotovili so, da donepezil enostavno prehaja krvno-možgansko pregrado, bolniki so ga dobro prenašali in njihove spoznavne funkcije so se izboljšale. Podobno sta ugotovila tudi Malouf in Birks (80). Pri več kot 1.200 preiskovancih z VaD, zdravljenih z donepezilom, sta poročala o izboljšanju spoznavnih sposobnosti.

V raziskavi z drugim zaviralcem acetilholin esteraze – galantaminom (81) so ugotovili pomembno izboljšanje vedenjskih simptomov ter vsakodnevnega funkcioniranja v primerjavi s placebom.

V skupini bolnikov z verjetno VaD oz. z demenco mešanega tipa so opazili terapevtski učinek galantamina na vseh področjih spoznavnih sposobnosti (81). V drugi raziskavi – GAL-INT-26 s 786 preiskovanci so s pomočjo testa ADAS-Cog pri bolnikih z VaD prav tako dokazali izboljšanje spoznavnih sposobnosti (82).

Tudi pri bolnikih, ki so jih zdravili z rivastigminom, so ugotovili pomembno izboljšanje izvršilnih funkcij in vedenjskih simptomih. Skrbniki bolnikov so, v primerjavi s skrbniki tistih, ki so prejeli aspirin, poročali o manjšem lastnem stresu zaradi skrbi za obolelega (83). Moretti s sodelavci (84) je dokazal, da terapija z rivastigminom lahko izboljša izvršilne funkcije (test risanja ure) in vedenje.

Do podobnih rezultatov so prišli pri bolnikih, zdravljenih z memantinom. Rezultati ADAS-Cog in KPSS so se pri bolnikih, ki so prejeli memantin zaradi blago do srednje izražene VaD, izboljšali v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (83). Pri blagi do srednje hudi VaD je memantin (10 mg/dan, dvakrat dnevno 28 tednov) izboljšal spoznavne sposobnosti (85).

Čeprav posamezne raziskave kažejo na ugodne vplive kognitivnih modulatorjev, tega ni bilo moč potrditi z metaanalizo. Kavirajan in Schneider (83) sta analizirala učinkovitost in stranske učinke zaviralcev acetilholinesteraze ter memantima pri bolnikih z VaD. Ugotovila sta, da je njihova korist na spoznavne sposobnosti majhna. Predlagala sta nadaljnje analize podskupin bolnikov. V splošnem še vedno ni dovolj podatkov, ki bi podprli široko uporabo teh učinkovin pri bolnikih z VaD (83).

Pri tem je potrebno še omeniti, da kognitivne vzpodbujevalce priporočajo smernice za obravnavo bolnikov z demenco, vendar nobeno od zdravil nima odobrene indikacije VaD ali VaKU (53).

8.2. Eksperimentalna zdravila

Eksperimentalna zdravila in postopki so večinoma v predklični fazi. S transplantacijo endotelnih progenitornih celic (86), stromalnih celic kostnega mozga (87) ali matičnih celic iz popkovnične krvi (86) poskušajo sprožiti izločanje trofičnih dejavnikov, angiogenezo in nevroogenezo po kapi (12). Na ta način bi remodelirali belo možganovino ter tako izboljšali kognitivne funkcije (12).

Druge možnosti zdravljenja so še zaviralci tumor nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF-alfa), ki omilijo izražanje vnetnih dejavnikov in s tem pomembno lajšajo s hipokampusom povezan spoznavni upad (12,88,89), ali z resveratrolom, ki pri podganah zmanjša oksidativni stres (90). Na ta način bi delovali protivnetno in antiapoptotično ter izboljšali spoznavne sposobnosti (87,90).

9. Rehabilitacija

Med nefarmakološke metode sodita kognitivni trening in kognitivna rehabilitacija. Fuchs in sodelavci so opravili sistematski pregled dokazov raziskav z namenom evalvacije uspešnosti naštetih metod (91). V pregled so vključili 11 raziskav. Avtorji povzemajo, da še vedno ni prepričljivih dokazov o pomembnih koristi treningov (91). Slednje je lahko posledica samih tehničnih značilnosti raziskav (težave z meritvami, neenotnost definicij), slabe kakovosti dokazov ter njihove omejenosti (91). Več obetajo rezultati raziskave uspešnosti individualne kognitivne rehabilitacije, vendar so preliminarni (91). Neželenih učinkov, npr. slabšanja razpoloženja po vajah, niso beležili (91). Vsekakor so potrebne nadaljnje, dobro načrtovane ter izvedene raziskave (91).

Pri rehabilitaciji kognitivnih funkcij je potrebno posebej poudariti področje

jezika. Z logoterapijo smo lahko do določene mere uspešni in zmanjšamo oz. odpravimo afazijo pri bolnikih z vaskularnimi okvarami (92).

10. Zaključek

Upad spoznavnih sposobnosti je prišoten pri večini možganskih kapi v katerem koli področju velikih možganov. Pri vsakem petem bolniku je tako hud, da

privede do VaD, ki bolniku onemogoča samostojno življenje.

Zdravila za upad spoznavnih sposobnosti nimamo. Za zdravljenje simptomov se uporabljajo ista zdravila kot za zdravljenje simptomov Alzheimerjeve demence. Ker so glavni dejavniki tveganja boleznimi moderne dobe, ki jih lahko z zdravim življenjskim slogom in zdravili omejimo, so pri preprečevanju VaKU in VaD najpomembnejši primarna in sekundarna preventiva.

Literatura

- Román GC. Vascular dementia: Changing the Paradigm. *Curr Opin Psychiatry*. 2003;16(6):635–41.
- Iadecola C. The Pathobiology of Vascular Dementia. *Neuron*. 2013;80(4):844–66.
- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies: Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993;43(2):250.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Source Information [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2010 [cited 2016 Mar 6]. Available from: <https://www.nlm.nih.gov/research/umls/sourcereleasedocs/current/DSM4/>.
- Organization WH. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research [Internet]. Geneva: World Health Organization; 1993 [cited 2016 Mar 6]. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/37108>.
- Gauthier S, Rosa-Neto P, editors. *Case Studies in Dementia: Common and Uncommon Presentations*. 1st ed. Cambridge University Press; 2011.
- Wright CB, Rincona F. Vascular cognitive impairment. *Curr Opin Neurol*. 2013;26(1):29–36.
- Hachinski V. Vascular Dementia: A Radical Redefinition. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1994;5(3–4):130–2.
- Román GC, Sachdev P, Royall DR, Bullock RA, Orgogozo J-M, López-Pousa S, et al. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2004;226(1–2):81–7.
- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. 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.
- Edwards JD, Jacova C, Sepehry AA, Pratt B, Benavente OR. A quantitative systematic review of domain-specific cognitive impairment in lacunar stroke. *Neurology*. 2013;80(3):315–22.
- Venkat P, Chopp M, Chen J. Models and mechanisms of vascular dementia. *Exp Neurol*. 2015;272:97–108.
- Rodríguez García PL, Rodríguez García D. Diagnosis of vascular cognitive impairment and its main categories. *Neurol*. 2015;30(4):223–39.
- Paul RH, Cohen R, Ott Br, Salloway S. *Vascular Dementia: Cerebrovascular Mechanisms and Clinical Management*. Vol. 17. Springer Science & Business Media; 2007. Vol.17, p.3-12.
- Demarin V. Vascular Dementia: Altering the Pattern. In: Tetičkovič E, editor. *Sodobni pogledi na možgansko kap*. Maribor: Univerzitetni klinični center, Oddelek za nevrološke bolezni; 2011. p. 101–10.
- Korczyń AD, Vakhapova V, Grinberg LT. Vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2012;322(1–2):2–10.
- Rakuša M. Vaskularni upad spoznavnih sposobnosti in vaskularna demenca. In: Rakuša M, Menih M, Magdič J, editors. *Sodobni pogledi na možgansko kap*. Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za nevrološke bolezni, Združenje nevrologov Slovenije; 2016. p. 170–7.
- Rakuša M. Vseživljenjsko učenje – kako naprej? [Continuum Medical Education – how to proceed?]. *Zdrav Vestn*. 2016;85(4):D87–88.
- Kalaria RN, Arizaga R, Friedland DG, Palasko R, Hall K, Luchsinger JA, et al. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol*. 2008;7(9):812–826.
- Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, Lepore V, Bracco L, Maggi S, et al. Incidence of Dementia, Alzheimer's Disease, and Vascular Dementia in Italy. The ILSA Study. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(1):41–8.
- Trkanjec Z. Vaskularna demencija. *MEDIX*. 2014;20(111):179–203.
- Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009;8(11):1006–18.
- Jacquin A, Binquet C, Rouaud O, Graule-Petot A, Daubail B, Osseby G-V, et al. Post-stroke cogniti-

- ve impairment: high prevalence and determining factors in a cohort of mild stroke. *J Alzheimers Dis.* 2014;40(4):1029–38.
24. Makin SDJ, Turpin S, Dennis MS, Wardlaw JM. Cognitive impairment after lacunar stroke: systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and comparison with other stroke subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(8):893–900.
 25. Douiri A, Rudd AG, Wolfe CDA. Prevalence of poststroke cognitive impairment: South London Stroke Register 1995–2010. *Stroke.* 2013;44(1):138–45.
 26. Leys D, Mackowiak-Cordoliani M-A, Pasquier F, Hénon H. Poststroke dementia. *Lancet Neurol.* 2005;4(11):752–9.
 27. Gorelick PB. Risk factors for vascular dementia and Alzheimer disease. *Stroke.* 2004;35(11 Suppl 1):2620–2.
 28. Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J.* 2012;42(5):484–91.
 29. Sonnen JA, Larson EB, Brickell K, Crane PK, Wolter R, Montine TJ, et al. Different patterns of cerebral injury in dementia with or without diabetes. *Arch Neurol.* 2009;66(3):315–22.
 30. van Harten B, de Leeuw F-E, Weinstein HC, Scheltens P, Biessels GJ. Brain imaging in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Care.* 2006;29(11):2539–48.
 31. Xu W, Caracciolo B, Wang H-X, Winblad B, Bäckman L, Qiu C, et al. Accelerated progression from mild cognitive impairment to dementia in people with diabetes. *Diabetes.* 2010;59(11):2928–35.
 32. Bruce DG, Davis WA, Casey GP, Starkstein SE, Clarnette RM, Foster JK, et al. Predictors of cognitive impairment and dementia in older people with diabetes. *Diabetologia.* 2008;51(2):241–8.
 33. Verhaaren BFJ, Vernooij MW, de Boer R, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A, et al. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. *Hypertension.* 2013;61(6):1354–9.
 34. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med.* 2003;163(9):1069–75.
 35. Forette F. The Prevention of Dementia With Anti-hypertensive Treatment; New Evidence From the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Study. *Arch Intern Med.* 2002;162(18):2046.
 36. Yamada M, Kasagi F, Sasaki H, Masunari N, Mimori Y, Suzuki G. Association Between Dementia and Midlife Risk Factors: the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(3):410–4.
 37. Rönnemaa E, Zethelius B, Lannfelt L, Kilander L. Vascular risk factors and dementia: 40-year follow-up of a population-based cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2011;31(6):460–6.
 38. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu–Asia aging study. *Neurobiol Aging.* 2000;21(1):49–55.
 39. Korf ESC, White LR, Scheltens P, Launer LJ. Midlife blood pressure and the risk of hippocampal atrophy: the Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension.* 2004;44(1):29–34.
 40. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2014;44(10):2029–40.
 41. Ayerbe L, Ayis S, Wolfe CDA, Rudd AG. Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2013;202(1):14–21.
 42. Mizuno D, Kawahara M. Carnosine: A Possible Drug for Vascular Dementia. *J Vasc Med Surg.* 2014;2:3.
 43. Ferris SH. Cognitive Outcome Measures. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1999;13 supplement 3:s140–2.
 44. Chui HC. Vascular cognitive impairment: Today and tomorrow. *Alzheimer's Dement.* 2006;2(3):185–94.
 45. Saczynski J, Jonsdottir M, Eiriksdottir G, Jonsson P, Garcia M, Kjartansson O, et al. Cerebral infarcts and cognitive performance: importance of location and number of infarcts. *Stroke.* 2009;40(3):677–82.
 46. Craggs LJJ, Yamamoto Y, Deramecourt V, Kalaria RN. Microvascular Pathology and Morphometrics of Sporadic and Hereditary Small Vessel Diseases of the Brain. *Brain Pathol.* 2014;24(5):495–509.
 47. Norrving B. Evolving Concept of Small Vessel Disease through Advanced Brain Imaging. *J Stroke.* 2015;17(2):94.
 48. Sellal F. Subcortical dementia. *Rev Med Interne.* 1996;17(5):419–24.
 49. Galluzzi S, Zanetti O, Frisoni GB, Sheu C-F. Distinctive Clinical Features of Mild Cognitive Impairment with Subcortical Cerebrovascular Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2004;19(4):196–203.
 50. Moorhouse P, Rockwood K. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments. *Lancet Neurol.* 2008;7(3):246–55.
 51. Reed BR, Mungas DM, Kramer JH, Ellis W, Vinters HV, Zarow C, et al. Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Brain.* 2007;130(3):731–9.
 52. Turunen K, Laari S, Mustanoja S, Tatlisumak T, Poutiainen E, Kauranen T. Cognitive deficits after subcortical infarction are comparable with deficits after cortical infarction. *Eur J Neurol.* 2012;20(2):286–92.
 53. Kogoj A, Darovec J, Plesničar BK, Muršec M, Pišljak M, Pregelj P, et al. Smernice za obravnavo bolnikov z demenco. *Zdr Vestn.* 2014;83(7–8):497–504.
 54. Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, Ganguli M, Jeste D V, Paulsen JS, et al. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(11):634–42.
 55. Rakusa M, Kogoj A, Mlakar J, Vodusek D, Granda G. Mini-Mental State Examination: standardization and validation for the elderly Slovenian population. *Eur J Neurol.* 2006;13(2):141–5.

56. Pendlebury ST, Mariz J, Bull L, Mehta Z, Rothwell PM. MoCA, ACE-R, and MMSE Versus the National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards Neuropsychological Battery After TIA and Stroke. *Stroke*. 2012;43(2):464-9.
57. Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, Du Boulay GH, McAllister VL, Marshall J, et al. Cerebral Blood Flow in Dementia. *Arch Neurol*. 1975;32(9):632-7.
58. Rakusa M, Kogoj A. Clock drawing test: new simplified scoring system. *J Neurol*. 2007;254(3):III-149.3.
59. Martinić-Popović I, Demarin V, Šerić V. Early Detection of Mild Cognitive Impairment in Patients with Cerebrovascular Disease. *Acta Clin Croat*. 2006;45(2):77-85.
60. Freitas S, Alves L, Vicente M, Santana I, Simões M. Montreal Cognitive Assessment (MoCA): validation study for vascular dementia. *J Int Neuropsychol Soc*. 2012;18(6):1031-40.
61. Salvadori E, Poggesi A, Chiti G, Inzitari D, Pantoni L, Pasi M. Predictive value of MoCA in the acute phase of stroke on the diagnosis of mid-term cognitive impairment. *J Neurol*. 2013;260(9):2220-7.
62. Ylikoski R, Jokinen H, Andersen P, Salonen O, Madureira S, Ferro J, et al. Comparison of the Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subscale and the Vascular Dementia Assessment Scale in differentiating elderly individuals with different degrees of white matter changes. The LADIS Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(2):73-81.
63. Boban M, Malojčić B, Mimica N, Vuković S, Zrilić I. The frontal assessment battery in the differential diagnosis of dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2012;25(4):201-7.
64. McVeigh C, Passmore P. Vascular dementia: prevention and treatment. *Clin Interv Aging*. 2006;1(3):229-35.
65. Mattle H, Mumenthaler M, Taub E, editors. *Fundamentals of Neurology*. 1st ed. Stuttgart: Thieme; 2006.
66. Korczyn AD, Vakhapova V. The prevention of the dementia epidemic. *J Neurol Sci*. 2007;257(1-2):2-4.
67. Coley N, Andrieu S, Gardette V, Gillette-Guyonnet S, Sanz C, Vellas B, et al. Dementia prevention: methodological explanations for inconsistent results. *Epidemiol Rev*. 2008;30(1):35-66.
68. Gillette Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Andrieu S, Barberger Gateau P, Berr C, Bonnefoy M, et al. IANA task force on nutrition and cognitive decline with aging. *J Nutr Health Aging*. 2007;11(2):132-52.
69. Haan MN, Miller JW, Aiello AE, Whitmer RA, Jagust WJ, Mungas DM, et al. Homocysteine, B vitamins, and the incidence of dementia and cognitive impairment: results from the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(2):511-7.
70. Scarmeas N, Stern Y, Tang M-X, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2006;59(6):912-21.
71. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS. Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. *Arch Neurol*. 2005;62(12):1849-53.
72. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskiene MR, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998;352(9137):1347-51.
73. Shah K, Qureshi SU, Johnson M, Parikh N, Schulz PE, Kunik ME. Does use of antihypertensive drugs affect the incidence or progression of dementia? A systematic review. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2009;7(5):250-61.
74. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, Besançon V, Bousser M-G, Guillon P, et al. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation*. 2005;112(11):1644-50.
75. Jick H, Zornberg G, Jick S, Seshadri S, Drachman D. Statins and the risk of dementia. *Lancet*. 2000;356(9242):1627-31.
76. Hajjar I, Schumpert J, Hirth V, Wieland D, Eleazer GP. The Impact of the Use of Statins on the Prevalence of Dementia and the Progression of Cognitive Impairment. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2002;57(7):M414-8.
77. Can ÖD, Ulupinar E, Özkay ÜD, Yegin B, Öztürk Y. The effect of simvastatin treatment on behavioral parameters, cognitive performance, and hippocampal morphology in rats fed a standard or a high-fat diet. *Behav Pharmacol*. 2012;23(5-6):582-92.
78. Wilkinson D, Roman G, Salloway S, Hecker J, Bondy K, Kumar D, et al. The long-term efficacy and tolerability of donepezil in patients with vascular dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010;25(3):305-13.
79. Wilkinson D, Doody R, Helme R, Taubman K, Mintzer J, Kertesz A, et al. Donepezil in vascular dementia: A randomized, placebo-controlled study. *Neurology*. 2003;61(4):479-86.
80. Malouf R, Birks J. Donepezil for vascular cognitive impairment. *Cochrane database Syst Rev*. 2004;(1):CD004395.
81. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9314):1283-90.
82. Baskys A, Hou AC. Vascular dementia: pharmacological treatment approaches and perspectives. *Clin Interv Aging*. 2007;2(3):327-35.
83. Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007;6(9):782-92.
84. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A. Rivastigmine in subcortical vascular dementia: an open 22-month study. *J Neurol Sci*. 2002;203-204:141-6.
85. Orgogozo J-M, Rigaud A-S, Stoffler A, Mobius H-J, 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.

86. Liu J, Wang Y, Akamatsu Y, Lee CC, Stetler RA, Lawton MT, et al. Vascular remodeling after ischemic stroke: mechanisms and therapeutic potentials. *Prog Neurobiol.* 2014;115:138–56.
87. Chen J, Venkat P, Zacharek A, Chopp M. Neurorestorative therapy for stroke. *Front Hum Neurosci.* 2014;8:382.
88. Belarbi K, Jopson T, Tweedie D, Arellano C, Luo W, Greig NH, et al. TNF- α protein synthesis inhibitor restores neuronal function and reverses cognitive deficits induced by chronic neuroinflammation. *J Neuroinflammation.* 2012;9(1):23.
89. Tweedie D, Sambamurti K, Greig NH. TNF- α inhibition as a treatment strategy for neurodegenerative disorders: new drug candidates and targets. *Curr Alzheimer Res.* 2007;4(4):378–85.
90. Ma X, Sun Z, Liu Y, Jia Y, Zhang B, Zhang J. Resveratrol improves cognition and reduces oxidative stress in rats with vascular dementia. *Neural Regen Res.* 2013;8(22):2050–9.
91. Bahar-Fuchs A, Clare L, Woods B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for persons with mild to moderate dementia of the Alzheimer's or vascular type: a review. *Alzheimers Res Ther.* 2013;5(4):1–14.
92. Dignam JK, Rodriguez AD, Copland DA. Evidence for Intensive Aphasia Therapy: Consideration of Theories From Neuroscience and Cognitive Psychology. *PMR.* 2016;8(3):254–67.