

Marjan Zaletel¹, Simon Brezovar², Luka Valčič³

Kognitivne sposobnosti po ishemični možganski kapi

Cognitive Impairment after Ischemic Stroke

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kognitivne sposobnosti, možganska kap, koncept pičle prekravitve, slikovne tehnike, demenca

Možganska kap zaradi vpliva na kognitivne sposobnosti ostaja najpogostejši vzrok smrtnosti in zmanjšane zmožnosti na svetu. Po preboleli možganski kapi lahko bolniki fizično dobro okrevajo, a se kljub temu zaradi izpada kognitivnih sposobnosti ne morejo vrniti na delo ali živeti samostojno. Izpad kognitivnih sposobnosti zavzema vse oblike med dvema skrajnostma, prvo predstavlja izpad posamične kognitivne sposobnosti, ki je vezana na lokaliziran možganski infarkt ali hipoperfuzijo tkiva ob področju infarkta. Drugo skrajnost pa predstavlja globalen izpad kognitivnih sposobnosti, ki je pogosto povezan s klinično neizraženo žilno boleznijo, kot so okvara bele možganovine ali klinično neizraženi možganski infarkti. Preučevanje izpadov kognitivnih sposobnosti, ki se pojavijo zaradi možganske kapi, je zapleteno zaradi razlik v posameznih opredelitvah izpadov kognitivnih sposobnosti in dejstva, da bolnikom pred kapjo ocene kognitivnih sposobnosti ne opravimo. Ker možganska kap vpliva tudi na povezave med posameznimi področji možganov, ki so odgovorna za izvajanje kognitivnih sposobnosti, te povezave pa se nahajajo v beli možganovini, lahko z novimi slikovnimi tehnikami, kot sta traktografija in prikaz magnetizacijskega prenosa, s katerimi ocenjujemo prej omenjene subklinične bolezni, pripomoremo k boljši oceni po možganski kapi nastalega izpada kognitivnih sposobnosti. Ker se raziskave čedalje bolj osredotočajo na vlogo tistih dejavnikov tveganja za razvoj demence, ki jih lahko preprečimo, je vloga možganske kapi pri razvoju izpada kognitivnih dejavnosti in nastanka demence lahko nov dejavnik, ki ga moramo skrbno obravnavati.

ABSTRACT

KEY WORDS: cognition, ischemic stroke, misery perfusion, imaging techniques, dementia

Stroke is the primary cause of morbidity and disability throughout the world, mainly because of its effect on cognitive functions. After stroke, individuals can recover from physical disability, but might be unable to return to their previous occupation or independent living because of cognitive impairments. Cognitive dysfunction encompasses all deficits, which range from local ones resulting directly from the area of infarction or from hypoperfusion of the adjacent tissue, to more global cognitive impairment that is usually related to other underlying subclinical cerebrovascular disease, such as white matter disease or subclinical infarcts. Research

¹ Izr. prof. dr. Marjan Zaletel, dr. med., Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo, Nevrološka klinika, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za nevrologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; marjan.zaletel@kclj.si

² Simon Brezovar, univ. dipl. psih., Služba za nevrorehabilitacijo, Nevrološka klinika, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

³ Luka Valčič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

of cognitive dysfunction after stroke is complicated because of its varying definitions and lack of cognitive function measurement before stroke. Additionally, stroke can affect white matter connectivity, so newer imaging techniques, such as diffusion tensor imaging and magnetisation transfer imaging, which can be used to assess subclinical damage are important tools for better assessment of cognitive dysfunction following stroke. Recent and current studies are increasingly focused on the role of preventable risk factors in the development of dementia. Since stroke is one such preventable risk factor, its role is a new issue that requires attention and treatment.

UVOD

Možganska kap je vodilni vzrok smrtnosti na svetu. Posledice možganske kapi se ne kažejo zgolj v motoričnih izpadih, temveč tudi v upadu kognitivnih sposobnosti (KS). Po ishemični možganski kapi (IMK) se pri bolnikih najpogostejše pojavljata afazija (oslabljena ali izgubljena zmožnost notranje govorice) in sindrom zanemarjenja nasprotnostranske polovice telesa. Afazija se pojavi pri 15–66 % bolnikov po IMK. Delež afazij je odvisen od tega, katero populacijo preučujemo in kakšne govorne teste uporabimo. Afazija se tipično pojavi po IMK v dominantni polobli možganov, ki je običajno na levi strani (1, 2). Enako kot afazija se po IMK v dominantni polobli lahko pojavi ideomotorična apraksija, pri kateri gre za nesposobnost opravljanja namenskih gibov pri ohranjeni motoriki. Če gre za IMK v nedominantni polobli možganov, se podobno pogosto kot afazija v dominantni tu pojavlja sindrom zanemarjenja nasprotnostranske polovice telesa. Natančneje, sindrom zanemarjenja najdemo pri 40 % bolnikov po IMK v desni možganski polobli (3). Ostali izpadi KS, ki nastanejo kot posledica IMK ali hipoperfuzije, so okvara delovnega spomina, pozornosti, učenja, računanja, vidne zaznave in okvara izvršilnih sposobnosti (kot so sprejemanje odločitev, načrtovanje, organizacija, reševanje problemov) (3).

Podrobno oceno KS redko napravimo takoj po IMK. Raziskave, ki proučujejo KS ob nastanku IMK, kažejo na to, da se KS spreminjajo sočasno z možganskim krvnim pretokom v prizadetem področju (4–7). V subakutnem in kroničnem obdobju po možganski kapi je raziskovanje KS omejeno, ker nimamo splo-

šnih opredelitev, kaj sestavlja IMK in kako izpad KS določimo. Če proučimo raziskave, ki obravnavajo dobro klinično izražene IMK, lahko ugotovimo, da velikokrat podcenjujejo obseg možganskožilne okvare. To se pojavi zato, ker je imelo lahko veliko bolnikov s klinično izraženo ali neizraženimi IMK v preteklosti več subkliničnih možganskih infarktov, ki so povzročili okvaro bele možganovine. V nasprotju s prej omenjenimi raziskavami pa veliko raziskav žilne demence vključuje IMK, ki je ali ni bila klinično izražena (8). Znano je, da je IMK pomemben vzrok demence, ki ga lahko preprečimo. Zato bi morali bolje razumeti patofiziološke mehanizme, s katerimi sta IMK in demenca povezani.

KOGNITIVNE SPOSOBNOSTI V AKUTNEM OBDOBJU ISHEMIČNE MOŽGANSKE KAPI

Akutno obdobje IMK zajema vse dogodke znotraj 24 ur od nastanka kapi. Glede na mesto nastanka IMK v možganih lahko le-ta povzroči afazijo, sindrom zanemarjanja, apraksijo, izgubo senzorike po polovici telesa, izgubo vidnega polja in hemiparezo. Jedro ishemičnega področja si lahko prikažemo z magnetnoresonančnim slikanjem (angl. *magnetic resonance imaging*, MRI), ki je difuzijsko obtežena (angl. *diffusion weighted imaging*, DWI) (6).

Glede na prizadetost KS, ki ga povzroči IMK, lahko sklepamo na njen izvor (vzrok), glede na prizadet podtip KS pa na poškodovano strukturo v možganih (kot primer lahko vzamemo govor, ki je kognitivna sposobnost,

kot podtip pa vzamemo razumevanje govora, skladnjo povedi itd.). Primer vzročne povezave nastanka je lahko prizadetost govornih središč in središč za obdelavo prostorskih informacij. Ker so omenjena središča (govor in prostorske informacije) v možganski skorji, je za IMK, ki nastane zaradi srčne embolije, bolj verjetno, da povzroči afazijo ali sindrom zanemarjenja. Razlog je v tem, da emboli z izvorom v srcu pogostejše, kot se to dogaja pri drugih vrstah možganske kapi, potujejo do stikov sive in bele možganovine ali do področja spodnjih vej srednje možganske arterije (2–9). Glede na tip govornega primanjkljaja (npr. okvara razumevanja, nezmožnost pravilne skladnje povedi, izgovorjave, branja, črkovanja ali poimenovanja) in vrste zanemarjenja (tj. ali bolnik zanemara predmete v levi polovici vidnega polja ali levo polovico prostora) pa lahko sklepamo na lokalizacijo ishemičnega področja v možganih (10–12). IMK, ki zajame hipokampus, lahko povzroči tudi prehodno globalno amnezijo, a to se zgodi le redko (12).

Izpad KS pri akutni IMK nastane zaradi infarkta področja možganov, ki omogoča izvajanje določene KS, in zaradi nezadostne prekrvavitve sosednjih področij infarkta. Koncept, ki opisuje neusklajenost med zmanjšanim možganskim pretokom krvi in povečanjem ekstrakcije kisika iz krvi v povirju distalno od zapore večje arterije, imenujemo koncept pičle prekrvavitve (angl. *misery perfusion*) in je bil prvič opisan v začetku leta 1980 (13). Ostale raziskave so dodatno dokazale, da nezadostno prekravljeno možgansko tkivo lahko postane slabše delujoče in da ponovna vzpostavitev regionalnega možganskega krvnega pretoka (npr. z intravensko alteplazo) lahko izboljša prekrvavitev tega področja in s tem KS v akutni fazi IMK (14). Specifično za bolnike s hemiprostorskim sindromom zanemarjenja je, da imajo lahko nezadostno prekrvavitev v področju desne možganske poloble, kljub temu da niso utrpeli infarkta možganske skorje (4). Podobno se pri bolnikih s hipoperfuzijo leve možganske poloble lahko pojavi afazija, ki se po ponovni vzpostavitvi regionalnega možganskega krvnega pretoka izboljša (15). Te rezultate so ugotovili tako z računalniško tomografijo (angl. *computed tomography*, CT) kot tudi z MRI (16, 17). Poleg tega je stopnja nezadost-

ne prekrvavitve, ki je določena z zamikom v času med vršnimi vrednostmi pretoka kontrasta z MRI, prilagojenim za spremljanje možganskih pretokov (angl. *perfusion-weighted imaging*, PWI), povezana s stopnjo izraženosti sindroma zanemarjanja in afazije. Slednje nadalje dokazuje vzročno povezanost med hipoperfuzijo in upadom KS (5, 18). Prej našete raziskave skupaj z dokazi, da ponovna vzpostavitev pretoka v z ishemijo prizadeto območje izboljša stanje upada KS, podpirajo hipotezo, da področja hipoperfuzije na PWI ne predstavljajo samo benigne oligemije, ampak tudi prizadeto tkivo. Hujša stopnja od lokalizirane hipoperfuzije ali infarkta, ki je vzrok upada KS, je globalni kognitivni izpad, ki vključuje poslabšanje spomina, pozornosti, izvršilnih funkcij in vidnoprostorskih sposobnosti (19–21). Ta vzorec upada KS je podoben tistemu, ki je opisan pri žilnem upadu KS, kar nakazuje, da so mnogi od teh zgodnjih primanjkljajev pomembni pri kasnejšem razvoju demence (20). Pogostnost kateregakoli upada KS v prvih nekaj tednih po IMK obravnava več raziskav, ki so ugotovile, da je delež kateregakoli upada KS nad 70 %. Veliko zgodaj nastalih upadov KS se po akutni IMK izboljša v nekaj tednih ali mesecih po dogodku (21).

KOGNITIVNE SPOSOBNOSTI V SUBAKUTNEM OBDOBJU

V subakutnem časovnem okviru, ki ga opredelimo kot obdobje treh mesecev po možganski kapi, je ocenjeni delež bolnikov, ki imajo upad KS, med 50 % in 90 % (22, 23). Te razlike v deležih lahko delno razložimo z razlikami v populacijskih raziskavah in obstojem podvrsti IMK. Kot primer lahko vzamemo raziskavo, ki so jo opravili Jaillard in sodelavci (23). V raziskavo so vključili predvsem bolnike s kardioemboličnimi možganskimi infarkti in infarkti zaradi zapore večjih žil, ki pa so imeli manj lakunarnih možganskih infarktov. Poleg tega so uporabljali dokaj nepopolno opredelitev upada KS. Nys in sodelavci so izpade KS opredelili ločeno od podvrste možganske kapi (20). Dokazali so, da ima upad KS manj kot 50 % bolnikov s subkortikalno IMK. Za primerjavo so pri bolnikih s kortikalno IMK upad KS ugotovili pri 74 % bolnikov.

Ker se številni izpadi KS, ki nastanejo kot posledica IMK, v prvih nekaj tednih ali mesecih izboljšujejo, raziskave, ki ocenjujejo KS nekaj mesecev po IMK, niso povsem verodostojne. Nekaj izboljšanja KS lahko pripišemo rekanalizaciji, nekaj možganski plastičnosti, nekaj izboljšanja pa je posledica prenosa izvrševanja kognitivne funkcije iz prizadetega območja na sosednja področja iste ali sosednje možganske poloble (24). Na področjih hipoperfuzije v možganskem tkivu izven jedra infarkta, kjer nastane upad KS zaradi t. i. difuzijsko-perfuzijskega neskladja, se ponavadi večina KS popolnoma povrne tri mesece po možganski kapi (25).

Čeprav zdravljenje upada KS po kapi ni predmet tega pregleda, se zavedamo, da je rehabilitacija pomemben sestavni del izboljšanja upadov KS v obdobju od akutnega do subakutnega obdobja. V nedavni raziskavi, ki jo je opravil Lazar s sodelavci, so ugotovili, da je tudi najmanjša govorna rehabilitacija pri osebah z afazijo po možganski kapi povezana z do 70 % okrevanjem govorne dejavnosti (26).

INDIVIDUALNE RAZLIKE MED UPADI KOGNITIVNIH SPOSOBNOSTI

Na splošno velja, da je višja starost pomemben dejavnik slabšega funkcionalnega in kognitivnega izida po IMK (20, 27–29). Eden izmed razlogov je lahko dejstvo, da imajo starejši posamezniki, ki zbolijo za IMK, pogosto še druge pridružene bolezni. Tako lahko zasledimo, da je bolezen drobnega možganskega žilja (angl. *cerebrovascular small vessel disease*) pri starejših odgovorna za nastanek 20 % klinično neizraženih ishemij, ki jih lahko ugotovimo samo s slikovnimi diagnostičnimi metodami, odstotek klinično izraženih ishemij, ki nastanejo kot posledica prej omenjene bolezni, pa znaša 25 %. V obeh primerih pa nastala ishemija povzroči subkortikalno ishemično bolezen, ki je najpogostejša in najbolj homogena oblika upada KS zaradi žilne bolezni (30–32).

Za višjo starost je bilo tudi dokazano, da je pomemben napovedni dejavnik razvoja demence ali motnje KS v kroničnem obdobju po IMK (33). Pri starejših bolnikih v akut-

nem obdobju IMK so lahko pogostejši tudi specifični upadi KS. Več raziskav je npr. pokazalo, da je hemiprostorsko zanemarjanje pogostejše pri starejših kot pri mlajših bolnikih (3, 34). Posebnost te oblike sindroma zanemarjanja je tudi, da pri njej ne zasledimo povezave med velikostjo prizadetega področja možganske skorje in njenim pogostejšim nastankom (35). Za afazijo, ki se pojavi po IMK, se zdi, da je pogostejša pri starejših in da se z vsakim letom starosti tveganje za njen razvoj poveča za 3 % (2). Obravnavanje starosti kot napovednega dejavnika za upad KS po IMK je v prvi vrsti omejeno z večjo verjetnostjo slabše kognitivne zmožnosti že pred nastankom IMK in s pogostejšim pojavom kardioemboličnih IMK, ki so posledica atrijske fibrilacije. Ta vrsta IMK pogostejše od drugih vrst IMK privede do ishemije možganske skorje in s tem do okvare govora ali do sindroma zanemarjenja. Poleg tega pa se moramo zavedati, da klinična slika upada KS po IMK ni vedno samo enostavna posledica lokacije IMK ali lokacije območja hipoperfuzije. Dokazano je, da poleg starosti obstajajo še demografski in drugi zdravstveni dejavniki, ki prav tako vplivajo na stopnjo izpada KS pri posamezniku.

Razlika med spoloma v upadih KS je lahko posledica razlik mehanizmov, ki pri moških in ženskah povzročijo IMK. Ženske imajo ponavadi več kardioemboličnih IMK, medtem ko pri moških prevladujejo lakunarni možganski infarkti. Navedeno dejstvo bi lahko pojasnilo pogostejše pojavljanje upadov KS pri ženskah (20). Poleg tega ženske pogostejše kot moški doživijo IMK pri višji starosti, kar pomeni, da so bile lahko njihove KS pred možgansko kapjo zaradi višje starosti slabše kot pri moških (36).

Med ostalimi dejavniki, ki so povezani s slabšo sposobnostjo KS po IMK, sta tudi povišana telesna temperatura in hiperglikemija. Vendar se na večino ocen, ki preučujejo vpliv teh dejavnikov na KS, ne moremo zaneesti, ker se lahko pojavijo kot posledica obsežne IMK ali kot posledica manj obsežne IMK v njeni akutni fazi. Poleg tega so si podatki o vplivu hiperglikemije na KS nasprotujoči (20, 37). Naslednji dejavnik, za katerega se zdi, da je pomemben pri določanju stopnje specifičnih upadov KS v času IMK, je določanje

ravni hemoglobina. Tako nizke kot visoke koncentracije hemoglobina so povezane s slabšo zmogljivostjo na testih za prisotnost sindroma zanamernjanja (38).

Ostali dejavniki, ki so bili povezani z večjim tveganjem za zgodnje upade KS po IMK, so še epileptični napadi, že prebolele možganske kapi in slabša kognitivna sposobnost pred nastankom IMK (39, 40). Izhodiščno stanje KS posameznika, ki je verjetno zelo pomemben dejavnik pri določanju prisotnosti ali stopnje upada KS, je praktično nemogoče izmeriti. Zato je natančna retrospektivna ocena KS posameznika pred IMK pristranska (41). Nevropsihološka diagnostika, ki vključuje primerjanje bolnikovih rezultatov na preizkusih KS s posamezniki iste starosti in izobrazbe, lahko pokaže na kognitivni upad le posredno. Še posebej velik problem se pojavi pri nevropsiholoških preizkusih, katerih norme niso korigirane na izobrazbo. Pri dobro izobraženem bolniku z IMK, ki izkazuje v kognitivnem funkcioniranju izrazito odstopanje od normativne skupine, lahko z relativno gotovostjo zaključimo, da je upad KS znaten. V večjih težavah se najdemo pri bolnikih z nižjo izobrazbo, pri katerih je stanje KS že premorbidno nižje. Zavedati se moramo torej, da imajo mnogi bolniki z dejavniki tveganja za možganskožilne bolezni nekatere upade KS že pred nastopom možganske kapi (42).

Naslednji pomemben dejavnik pri oceni stanja KS v akutnem obdobju po možganski kapi je učinek zdravil. Pri nekaterih hospitaliziranih bolnikih se lahko pojavi nemir ali celo delirij, zato jih moramo zdraviti s sedativi, ki lahko poslabšajo njihove KS. Ostala nepsihoaktivna zdravila imajo pri uporabi v kombinaciji z drugimi zdravili pogosto sedativne stranske učinke, še posebno pri starejših bolnikih (43). Poleg tega so tisti bolniki, ki imajo demenco že pred nastopom IMK, najbolj izpostavljeni tveganju za nastanek delirija ali poslabšanja funkcije njihovih KS. To še dodatno otežuje merjenje upada KS po IMK (44). V metaanalizi KS pred nastopom IMK je bilo pri 14 % bolnikov ugotovljeno, da imajo demenco (45).

Pri razumevanju individualnih razlik v upadu KS nam je lahko v veliko pomoč koncept kognitivne rezerve, ki ga je pred slabim

desetletjem predstavil Stern na primeru bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo, lahko pa nam pomaga tudi pri razumevanju upada KS po IMK (46). Kognitivna rezerva se nanaša na »intenziteto možganske patologije, ki je potrebna za klinično izraženo simptomatiko«. Z drugimi besedami, pri bolnikih z enako intenziteto možganskožilne patologije lahko zaradi različnih kognitivnih rezerv pričakujemo različne stopnje upada KS. Stern omenja naslednje dejavnike, ki pripomorejo k večji kognitivni rezervi: življenjski slog, fizična aktivnost, leta izobrazbe in mentalna aktivnost.

SLIKOVNE TEHNIKE

Zdi se, da na tveganje za razvoj upada KS po IMK vplivajo tako značilnosti poteka posamezne vrste IMK kot tudi okvara bele možganovine in možganske skorje. Za IMK, ki zajame večje področje, se zdi, da je povezana z večjo verjetnostjo razvoja upada KS (20). A vendar še ne vemo, ali je to značilnost, ki je posledica dejanske velikosti okvarjenega področja, ali pa samo posledica dejstva, da IMK, ki zajamejo večje področje možganov, bolj verjetno prizadenejo tudi skorjo in ostala področja možganov, ki skrbijo za KS. Razlog je ta, da sta velikost in lokacija med seboj neodvisni značilnosti IMK. Nekatere raziskave so celo ovrgle povezavo med upadi KS, kot je afazija, in velikostjo ishemičnega področja pri možganski kapi, spet druge pa so poročale o višji stopnji upada KS pri osebah s kapjo v področju srednje možganske arterije ter tako podprle hipotezo o povezavi med velikostjo IMK in upadom KS (20, 47, 48).

Čeprav je prej prevladovalo mišljenje, da lakunarni infarkti ne vplivajo na KS pri bolnikih brez demence, novejša raziskava kažejo, da bi lahko tudi en sam lakunarni infarkt zlasti ob sočasni levkoaraiiozi, dolgoročno poslabšal KS (49–51). V nekaterih primerih pride pri lakunarnem infarktu do takšne okvare, da so simptomi enaki tistim, ki se pojavijo v subakutnem obdobju IMK. Kljub vsemu pa prevalenca upada KS v obdobju po infarktu ne narašča (52).

Druge raziskave, ki ne podpirajo povezave med lakunarnimi infarkti, velikostjo možganskega infarkta in upadom KS, poročajo, da

se tveganje za razvoj tudi samo zmerne upada KS eno leto po enem prebolelem lakunarnem infarktu ne poveča (53). Ena od možnih razlag za nasprotujoče si ugotovitve je, da je upad KS pri nekaterih bolnikih z lakunarno kapjo posledica sočasne hipoperfuzije skorje, ki pri slikanju bolnika v akutni fazi IMK ni bila očitna. Druga razlaga pa nakazuje na možnost, da bolniki z lakunarno kapjo v drugih raziskavah niso imeli hipoperfuzije možganske skorje, zato se je njihov upad KS razlikoval od upadov KS pri bolnikih v drugih raziskavah (53).

Vpliv že obstoječih patoloških sprememb v možganih na upad KS v akutnem obdobju po IMK ni jasen. Nekatera poročila pri bolnikih z upadom KS navajajo lokalizirana področja možganske atrofije v srednjem in temporalnem girusu ter obsežnejše območje hiperintenzivne bele možganovine kot pri bolnikih brez kognitivne okvare (54, 55). Vendar pa obstajajo tudi raziskave, ki ne navajajo pomembnih razlik med bolniki z ali brez upada KS po IMK ob sočasni prisotnosti ali odsotnosti možganske atrofije, subkliničnih infarktov ali okvar bele možganovine (20, 39). Analize teh povezav omejuje odsotnost ocen KS bolnikov pred nastopom IMK. Bolniki z več boleznimi bele možganovine in večjo atrofijo imajo bolj verjetno že na začetku slabšo KS in prav to je lahko razlog za razmišljanje o povezavi med upadom KS in IMK. Razlike v začetni KS lahko pojasnijo tudi razlike v pogostosti upadov KS pri posameznikih z znotrajmožgansko krvavitvijo in z ishemično možgansko kapjo (20). Med bolniki z znotrajmožgansko krvavitvijo so tudi tisti z možgansko amiloidno angiopatijo, od katerih imajo mnogi že pred možgansko kapjo upad KS, ki je lahko nastal zaradi nevrodegenerativnih sprememb, lahko pa nastane sočasno z možgansko kapjo. Naslednja je skupina bolnikov z okvarami bele možganovine in na koncu še bolniki z mikrokrvavitvami (56).

Novejše tehnike slikanja, kot sta traktografija (angl. *diffusion tensor imaging*, DTI) in prikaz magnetizacijskega prenosa (angl. *magnetization transfer imaging*, MTI), se kažejo kot dobra pomoč pri identifikaciji posameznikov z mikrostrukturnimi nepravilnostmi bele možganovine. Prav ti bolniki imajo večje tveganje

za nastanek upada KS. Zaenkrat so te tehnike še v fazi raziskav (57, 58).

AKUTNI UKREPI

Čeprav se v tem članku posegom za specifično odpravljanje in izboljšanje upadov KS ne bomo posebej posvetili, se moramo zavedati, da mnogo posegov, ki jih napravimo v akutni fazi IMK, vpliva na izpade KS. Za intravenosko alteplazo je npr. dokazano, da zmanjšuje invalidnost po IMK, vendar pa ni nobenih dokazov, da alteplaza izboljšuje KS v obdobju po IMK (59, 60). Alteplaza naj bi pripomogla k izboljšanju KS v akutnem obdobju po IMK, a vendar ta učinek opazimo samo pri nekaterih bolnikih (14, 15). Reperfuzija možganske skorje z začasnim povečanjem krvnega tlaka pri bolnikih z zožitvijo večjih arterij, pri manjši skupini bolnikov, ki so brez večjih dejavnikov tveganja za srčne bolezni, v akutni fazi IMK kot tudi v kasnejšem poteku, omogoča izboljšanje KS. To dejstvo kaže na to, da ima reperfuzija možganske skorje učinke na KS (61).

DEMENCA IN OSTALI POZNI IZPADI KOGNITIVNIH SPOSOBNOSTI

Večina upadov KS, ki nastanejo zaradi IMK, se razreši takoj po izteku subakutne faze. Poročilo navaja, da je več kot 25 (83 %) od 36 bolnikov z začetnimi primanjkljaji v verbalnem spominu in 14 (78 %) od 18 bolnikov s primanjkljaji na področju vidnoprostorskih sposobnosti okrevale v obdobju šestih mesecev po IMK. Ostale domene KS so se popravile nekoliko kasneje (22). V drugi raziskavi je 43 (54 %) od 80 bolnikov po enem letu še vedno imelo primanjkljaj pozornosti, vendar so bili primanjkljaji v izvršilnih funkcijah, govoru in dolgoročnem spominu v primerjavi z akutnim obdobjem manjši (21). Moramo se zavedati, da se kljub vzpodbudnim podatkom nekaterim bolnikom KS s časom poslabšujejo, čeprav nimajo klinično jasno izraženih ishemičnih dogodkov (62).

Po nastanku IMK se s časom povečuje verjetnost, da bo bolnik doživel drugo možganskožilno okvaro, klinično ali subklinično, ki bo dodatno prispevala k poslabšanju njego-

vih KS. Za bolnike, ki so preživeli več IMK, se zdi, da imajo večje tveganje za upad KS kot bolniki, ki so preboleli samo eno IMK (28, 45). Poleg tega so bolniki z več IMK bolj dovzetni za subklinične oblike možganskih infarktov. Uspešnost na testih hitrosti obdelave informacij, spomina in izvršilnih sposobnosti je slabša pri osebah, ki so prebolele več IMK (63).

Za IMK je bilo v epidemioloških raziskavah in pri obdukcijah ugotovljeno, da je močan dejavnik tveganja za razvoj demence, vendar kot dejavnik tveganja ni vezana na specifično vrsto demence, temveč vpliva na posamičen izpad KS (64, 65). Tudi pri teh raziskavah se je pokazala povezanost med IMK in upadom KS, ki je bil ugotovljen tako pri klinično izraženih kot tudi pri klinično prikritih IMK (66). Tveganje za razvoj demence pri bolnikih z enim samim možganskim infarktom pa je bilo manjše kot pri tistih, ki so doživeli več možganskih infarktov. Razvoj od nastanka IMK do demence gre ponavadi skozi oblike blagega upada KS. Pri 8 % bolnikov blag upad KS, ki nastane po IMK, napreduje v demenco (67).

Pendlebury in Rothwell sta naredila sistematični pregled razvoja demence v obdobju vsaj treh mesecev po IMK (45). Skupaj sta zbrala 73 raziskav z izvirnimi podatki, ki ne vključujejo le serije hospitaliziranih bolnikov, ampak tudi nekatere populacijske študije. Za študije, v katerih so bili vključeni le bolniki s prvo IMK, izključeni pa bolniki z demenco, ki se jim je razvila pred kapjo, je zbrana ocena o razširjenosti znašala 7,4–12,0 %. Najpomembnejši napovedni dejavniki demence po IMK, ki so bili opredeljeni v tem sistematičnem pregledu, vključujejo višjo starost, ženski spol, nižjo izobrazbo, nebelo raso, sladkorno bolezen in atrijsko fibrilacijo. Dejavniki, ki so značilni za IMK in jih lahko uporabimo za razvoj demence, vključujejo znotrajmožgansko krvavitev, disfazijo, prizadetost leve možganske poloble in podatek, ali je bila to prva ali ponovna IMK. Podobno kot nekatera poročila o napovednih dejavnikih pojavov akutne in subakutne motnje KS po IMK so epileptični napadi, inkontinenca ali epizoda akutne zmedenosti v času kapi povezani z večjim tveganjem za demenco po IMK. Levkoaraijoza in možganska atrofija, zlasti medialnega senčnega režnja, sta prav tako zelo povezani z na-

stankom demence po kapi (45). Mnogi od teh dejavnikov kažejo na možganskožilno poškodbo, ki v mnogih primerih poteka prikrito. Če pod izrazom demenca največkrat razumemo Alzheimerjevo bolezen (AB), potem ni jasno, ali so vplivi možganskih infarktov na razvoj demence posledica žilne bolezni, ki neposredno povzroči nevropatološke spremembe, podobne tistim pri AB, ali Alzheimerjeva bolezen in žilna nevropatologija delujeta sinergistično in tako skupaj privedeta do poslabšanja KS (45). Do sedaj zbrani dokazi podpirajo obe hipotezi. Zato je najbolje, če govorimo o žilnem prispevku k razvoju AB. Na to napečuje naraščajoče število dokazov, ki kažejo na povezavo med spremembami v koncentraciji holesterola v krvi in razvojem AB (68, 69). Longitudinalna dolgoročna populacijska študija je dokazala, da je visoka koncentracija holesterola v krvi pri ljudeh v srednjih letih dejavnik tveganja za kasnejši nastanek AB (70). Nedavna longitudinalna populacijska študija, v kateri so preučevali bolnike z večjo koncentracijo skupnega holesterola in holesterola v lipoproteinu majhne gostote (angl. *low density-lipoprotein*, LDL) v krvi, je dokazala, da sta višji koncentraciji LDL in skupnega holesterola povezani s hitrejšim upadom KS pri bolnikih z AB (71). Prav tako je bilo izoliranih kar nekaj genov, ki uravnavajo metabolisme lipoproteinov in so povezani s kasnejšim nastankom AB (72). Rezultati študije z naslovom Serum lipo-protein profile and APOE genotype in Alzheimer's disease so potrdili, da je sprememba v homeostazi holesterola povezana z nastankom AB in da je koncentracija LDL-holesterola pri starejših bolnikih z AB večja kot pri starejših, ki nimajo AB (73). Prisotnost APOE e4+ alela se je pokazala kot dejavnik tveganja za razvoj AB, vendar pa je mehanizem, ki povzroča višje tveganje, neodvisen od mehanizma, ki povzroči povečanje koncentracije holesterola v krvi. Vendar moramo še ugotoviti, ali je hiperholesterolemija dejavnik tveganja za razvoj AB ali samo posledica skupnih patofizioloških mehanizmov, vključenih v nevrodegeneracijske procese in uravnavanje homeostaze holesterola. Zanimivo je, da je profil lipoproteinov pri bolnikih z AB glede na status APOE e4 s povečanim LDL-holesterolom drugačen kot pri tistih z AB, ki APOE e4 nimajo (73).

Hipoteza, ki se pojavlja pri AB in drugih nevrodegenerativnih boleznih, je, da pri teh boleznih pride do spremembe živčnožilne enote – funkcionalne enote, ki zajema žilne celice, astrocite in nevrone. Disfunkcija živčnožilne enote povzroči poslabšanje funkcije možganskožilne bariere, disregulacijo pretoka krvi skozi možgane in poslabšanje očistka amiloida A β , kar povzroči povečanje oligomerov in topnih A β oblik amiloida (74). Prav sprememba živčnožilne enote pa naj bi bila začetni dogodek pri patogenezi nevrodegenerativne bolezni (75).

V obdukcijski študiji so pri 32,4 % bolnikov z nevropatološkimi spremembami, podobnimi AB, našli infarkte, opredeljene v t. i. mejnem področju, ki ga prehranjujeta sprednja in srednja možganska arterija. Značilnost tega območja je, da tam ni kolateral (76). Nasprotno pa so dokazali v raziska-

vi Nun. V njej so pri bolnikih z AB lakunarne infarkte v področju bazalnih ganglijev, talamusa ali globoke bele substance povezali z razvojem demence, saj je le-ta pri njih nastopila z 20-krat večjo verjetnostjo kot pri bolnikih brez možganskih infarktov (77). Rezultati raziskave Nun kažejo, da žilne bolezni pri nevropatoloških spremembah, podobnim AB, zmanjšujejo KS, niso pa neposreden vzrok za te spremembe. Vendar pa v raziskavi Religious Order niso opazili povezave med razvojem demence ter možganskimi infarkti in nevropatološkimi spremembami, značilnimi za AB (78). Ravno zaradi teh nasprotujočih si rezultatov pričakujemo, da bodo nadaljnje raziskave skušale pojasniti, ali razlike nastajajo zaradi razlik v genetskem profilu določene populacije ali zaradi razlik v dejavnih okolja.

LITERATURA

1. Inatomi Y, Yonehara T, Omiya S, et al. Aphasia during the acute phase in ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2008; 25 (4): 316–23.
2. Engelter ST, Gostynski M, Papa S, et al. Epidemiology of aphasia attributable to first ischemic stroke: incidence, severity, fluency, etiology, and thrombolysis. *Stroke.* 2006; 37 (6): 1379–84.
3. Ringman JM, Saver JL, Woolson RF, et al. Frequency, risk factors, anatomy, and course of unilateral neglect in an acute stroke cohort. *Neurology.* 2004; 63 (39): 468–74.
4. Hillis AE, Wityk RJ, Barker PB, et al. Subcortical aphasia and neglect in acute stroke: the role of cortical hypoperfusion. *Brain.* 2002; 125 (Pt 5): 1094–104.
5. Hillis AE, Wityk RJ, Tuffiash E, et al. Hypoperfusion of Wernicke's area predicts severity of semantic deficit in acute stroke. *Ann Neurol.* 2001; 50 (50): 561–66.
6. Hillis AE, Barker PB, Beauchamp NJ, et al. MR perfusion imaging reveals regions of hypoperfusion associated with aphasia and neglect. *Neurology.* 2000; 55 (6): 782–8.
7. Hillis AE, Barker PB, Beauchamp NJ, et al. Restoring blood pressure reperfused Wernicke's area and improved language. *Neurology.* 2001; 56 (5): 670–2.
8. Launer LJ, Petrovitch H, Ross GW, et al. AD brain pathology: vascular origins? Results from the HAAS autopsy study. *Neurobiol Aging.* 2008; 29 (10): 1587–90.
9. Hoffmann M. Higher cortical function deficits after stroke: an analysis of 1,000 patients from a dedicated cognitive stroke registry. *Neurorehabil Neural Repair.* 2001; 15 (2): 113–27.
10. Hillis AE. Aphasia: progress in the last quarter of a century. *Neurology.* 2007; 69 (2): 200–13.
11. Verdon V, Schwartz S, Lovblad KO, et al. Neuroanatomy of hemispatial neglect and its functional components: a study using voxel-based lesion-symptom mapping. *Brain.* 2010; 133 (Pt 3): 880–94.
12. Medina J, Kannan V, Pawlak MA, et al. Neural substrates of visuospatial processing in distinct reference frames: evidence from unilateral spatial neglect. *J Cogn Neurosci.* 2009; 21 (11): 2073–84.
13. Baron JC, Bousser MG, Rey A, et al. Reversal of focal «misery-perfusion syndrome» by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia: a case study with 15O positron tomography. *Stroke.* 1981; 12 (4): 454–9.
14. Heiss WD, Grond M, Thiel A, et al. Tissue at risk of infarction rescued by early reperfusion: a positron emission tomography study in systemic recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis of acute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1998; 18 (12): 1298–307.

15. Hillis AE, Kleinman JT, Newhart M, et al. Restoring cerebral blood flow reveals neural regions critical for naming. *J Neurosci.* 2006; 26 (31): 8069–73.
16. Olsen TS, Bruhn P, Oberg RG. Cortical hypoperfusion as a possible cause of 'subcortical aphasia'. *Brain.* 1986; 109 (Pt 3): 393–410.
17. Croquelois A, Wintermark M, Reichhart M, et al. Aphasia in hyperacute stroke: language follows brain penumbra dynamics. *Ann Neurol.* 2003; 54 (3): 321–9.
18. Shirani P, Thorn J, Davis C, et al. Severity of hypoperfusion in distinct brain regions predicts severity of hemispatial neglect in different reference frames. *Stroke.* 2009; 40 (11): 3563–6.
19. Lee BH, Kim EJ, Ku BD, et al. Cognitive impairments in patients with hemispatial neglect from acute right hemispheric stroke. *Cogn Behav Neurol.* 2008; 21 (2): 73–6.
20. Nys GMS, van Zandvoort MJ, de Kort PL, et al. Cognitive disorders in acute stroke: prevalence and clinical determinants. *Cerebrovasc Dis.* 2007; 23 (5–6): 408–16.
21. Leśniak M, Bak T, Czepiel W, et al. Frequency and prognostic value of cognitive disorders in stroke patients. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008; 26 (4): 356–63.
22. Nys GM, van Zandvoort MJ, De Kort PL, et al. Domain-specific cognitive recovery after first-ever stroke: a follow-up study of 111 cases. *J Int Neuropsychol Soc.* 2005; 11 (7): 795–806.
23. Jaillard A, Naegele B, Trabucco-Miguel S, et al. Hidden dysfunctioning in subacute stroke. *Stroke.* 2009; 40 (7): 2473–9.
24. Marshall RS, Perera GM, Lazar RM, et al. Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction. *Stroke.* 2000; 31 (3): 656–61.
25. Koga M, Reutens DC, Wright P, et al. The existence and evolution of diffusion-perfusion mismatched tissue in white and gray matter after acute stroke. *Stroke.* 2005; 36 (10): 2132–7.
26. Lazar RM, Minzer B, Antoniello D, et al. Improvement in aphasia scores after stroke is well predicted by initial severity. *Stroke.* 2010; 41 (7): 1485–8.
27. Klimkowicz-Mrowiec A, Dziedzic T, Slowik A, et al. Predictors of poststroke dementia: results of a hospital-based study in Poland. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006; 21 (5–6): 328–34.
28. Jehkonen M, Ahonen JP, Dastidar P, et al. Visual neglect as a predictor of functional outcome one year after stroke. *Acta Neurol Scand.* 2000; 101 (3): 195–201.
29. Wade DT, Langton Hewer R. Stroke: associations with age, sex, and side of weakness. *Arch Phys Med Rehabil.* 1986; 67 (8): 540–5.
30. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med.* 2003; 348 (13): 1215–22.
31. Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, et al. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors. *Stroke.* 1999; 30 (12): 2513–6.
32. Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V, et al. 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.
33. Rasquin SM, Verhey FR, van Oostenbrugge RJ, et al. Demographic and CT scan features related to cognitive impairment in the first year after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75 (11): 1562–7.
34. Pedersen PM, Jørgensen HS, Nakayama H, et al. Hemineglect in acute stroke incidence and prognostic implications. The Copenhagen Stroke Study. *Am J Phys Med Rehabil.* 1997; 76 (2): 122–7.
35. Gottesman RF, Kleinman JT, Davis C, et al. Unilateral neglect is more severe and common in older patients with right hemispheric stroke. *Neurology.* 2008; 71 (18): 1439–44.
36. Reid JM, Dai D, Gubitz GJ, et al. Gender differences in stroke examined in a 10-year cohort of patients admitted to a Canadian teaching hospital. *Stroke.* 2008; 39 (4): 1090–5.
37. Kruyt ND, Nys GM, van der Worp HB, et al. Hyperglycemia and cognitive outcome after ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2008; 270 (1–2): 141–7.
38. Gottesman RF, Bahrainwala Z, Wityk RJ, et al. Neglect is more common and severe at extreme hemoglobin levels in right hemispheric stroke. *Stroke.* 2010; 41 (8): 1641–5.
39. Cordonnier C, Hénon H, Derambure P, et al. Early epileptic seizures after stroke are associated with increased risk of new-onset dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007; 78 (5): 514–6.
40. Mok VC, Wong A, Lam WW, et al. Cognitive impairment and functional outcome after stroke associated with small vessel disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75 (4): 560–6.
41. Mok V, Wong A, Tang WK, et al. Determinants of prestroke cognitive impairment in stroke associated with small vessel disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2005; 20 (4): 225–30.
42. Wagle J, Farner L, Flekkoy K, et al. Association between ApoE epsilon4 and cognitive impairment after stroke. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009; 27 (6): 525–33.

43. Wright RM, Roumani YF, Boudreau R, et al. Effect of central nervous system medication use on decline in cognition in community-dwelling older adults: findings from the Health, Aging And Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57 (2): 243–50.
44. Hénon H, Lebert F, Durieu I, et al. Confusional state in stroke: relation to preexisting dementia, patient characteristics, and outcome. *Stroke.* 1999; 30 (4): 773–9.
45. 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.
46. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc.* 2009; 8 (3): 448–60.
47. Jaillard A, Grand S, Le Bas JF, et al. Predicting cognitive dysfunctioning in nondemented patients early after stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2010; 29 (5): 415–23.
48. Lazar RM, Speizer AE, Festa JR, et al. Variability in language recovery after first-time stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; 79 (5): 530–4.
49. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology.* 1982; 32 (8): 871–6.
50. Wen HM, Mok VC, Fan YH, et al. Effect of white matter changes on cognitive impairment in patients with lacunar infarcts. *Stroke.* 2004; 35 (8): 1826–30.
51. McMurtray AM, Liao A, Haider J, et al. Cognitive performance after lacunar stroke correlates with leukoaraiosis severity. *Cerebrovasc Dis.* 2007; 24 (2–3): 271–6.
52. Rasquin SM, van Oostenbrugge RJ, Verhey FR, et al. Vascular mild cognitive impairment is highly prevalent after lacunar stroke but does not increase over time: a 2-year follow-up study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007; 24 (5): 396–401.
53. Anderson JF, Saling MM, Srikanth VK, et al. Individuals with first-ever clinical presentation of a lacunar infarction syndrome: is there an increased likelihood of developing mild cognitive impairment in the first 12 months after stroke? *J Neuropsychol.* 2008; 2 (Pt 2): 373–85.
54. Stebbins GT, Nyenhuis DL, Wang C, et al. Gray matter atrophy in patients with ischemic stroke with cognitive impairment. *Stroke.* 2008; 39 (3): 785–93.
55. Grau-Olivares M, Bartrés-Faz D, Arboix A, et al. Mild cognitive impairment after lacunar infarction: voxel-based morphometry and neuropsychological assessment. *Cerebrovasc Dis.* 2007; 23 (5–6): 353–61.
56. Pfeifer LA, White LR, Ross GW, et al. Cerebral amyloid angiopathy and cognitive function: the HAAS Autopsy Study. *Neurology.* 2002; 58 (11): 1629–34.
57. Fazekas F, Ropele S, Enzinger C, et al. MTI of white matter hyperintensities. *Brain.* 2005; 128 (Pt 12): 2926–32.
58. Williamson J, Nyenhuis D, Stebbins GT, et al. Regional differences in relationships between apparent white matter integrity, cognition and mood in patients with ischemic stroke. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2010; 32 (7): 673–81.
59. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med.* 1995; 333 (24): 1581–8.
60. Nys GM, van Zandvoort MJ, Algra A, et al. Cognitive and functional outcome after intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment in patients with a first symptomatic brain infarct. *J Neurol.* 2006; 253 (2): 237–41.
61. Hillis AE, Ulatowski JA, Barker PB, et al. A pilot randomized trial of induced blood pressure elevation: effects on function and focal perfusion in acute and subacute stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2003; 16 (3): 236–46.
62. Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, et al. Progression of cognitive impairment in stroke patients. *Neurology.* 2004; 63 (9): 1618–23.
63. Saczynski JS, Sigurdsson S, Jonsdottir MK, et al. Cerebral infarcts and cognitive performance: importance of location and number of infarcts. *Stroke.* 2009; 40 (3): 677–82.
64. Narasimhalu K, Ang S, De Silva DA, et al. Severity of CIND and MCI predict incidence of dementia in an ischemic stroke cohort. *Neurology.* 2009; 73 (22): 1866–72.
65. Troncoso JC, Zonderman AB, Resnick SM, et al. Effects of infarcts on dementia in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Ann Neurol.* 2008; 64 (2): 168–76.
66. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med.* 2003; 348 (13): 1215–22.
67. Sachdev PS, Chen X, Brodaty H, et al. The determinants and longitudinal course of post-stroke mild cognitive impairment. *J Int Neuropsychol Soc.* 2009; 15 (6): 915–23.
68. Lesser G, Kandiah K, Libow LS, et al. Elevated serum total and LDL cholesterol in very old patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2001; 12 (2): 138–45.
69. Evans RM, Emsley CL, Gao S, et al. Serum cholesterol, APOE genotype, and the risk of Alzheimer's disease: a population-based study of African Americans. *Neurology.* 2000; 54 (1): 240–2.
70. Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, et al. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol.* 2006; 5 (9): 735–41.

71. Helzner EP, Luchsinger JA, Scarmeas N, et al. Contribution of vascular risk factors to the progression in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2009; 66 (3): 343–8.
72. Papassotiropoulos A, Wollmer MA, Tsolaki M, et al. A cluster of cholesterol-related genes confers susceptibility for Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66 (7): 940–7.
73. Cagnin A, Zambon A, Zarantonello G, et al. Serum lipoprotein profile and APOE genotype in Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl*. 2007; (72): 175–9.
74. Zlokovic BV. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron*. 2008; 57 (2): 178–201.
75. Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*. 2004; 5 (5): 347–60.
76. Suter OC, Sunthorn T, Kraftsik R, et al. Cerebral hypoperfusion generates cortical watershed microinfarcts in Alzheimer disease. *Stroke*. 2002; 33 (8): 1986–92.
77. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: the Nun Study. *JAMA*. 1997; 277 (10): 813–7.
78. Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL, et al. Cerebral infarctions and the likelihood of dementia from Alzheimer disease pathology. *Neurology*. 2004; 62 (7): 1148–55.

Prispelo 28. 1. 2012