

KOGNITIVNÍ PORUCHY U PACIENTŮ S CÉVNÍM ONEMOCNĚNÍM MOZKU

MUDr. David Goldemund, PhDr. Sabina Telecká

I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Kognitivní poruchy jsou u pacientů s cévním onemocněním mozku relativně časté. Přestože významným způsobem negativně ovlivňují kvalitu života, zůstávají často nerozpoznány a neléčeny. Autoři předkládají stručný přehled týkající se etiopatogeneze, diagnostiky a léčby vaskulárních kognitivních poruch.

Klíčová slova: cévní onemocnění mozku, vaskulární kognitivní deficit, demence, časná diagnostika, deprese.

COGNITIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH VASCULAR BRAIN DISEASE

Cognitive disorders in patients with vascular brain disease are relatively frequent. In spite of the significantly negative influence on quality of life, they remain often unrecognized and untreated. The authors discuss a brief review of ethiopathogenesis, diagnostics and treatment of vascular cognitive disorders.

Key words: vascular brain disease, vascular cognitive deficit, dementia, early diagnosis, depression.

Psychiat. pro Praxi, 2008; 9(3): 121–124

Dramatickými důsledky cévních mozkových příhod jsou především poruchy motoriky a řeči. Stále více pozornosti je však věnováno i kognitivním poruchám a poruchám nálady. Víme, že cévní onemocnění mozku může nejen vést k rozvoji kognitivního deficitu, ale také nepříznivě ovlivňuje průběh ostatních typů demencí (13).

Vaskulární kognitivní poruchy nejsou na rozdíl od např. Alzheimerovy demence onemocněním s typickým klinickým obrazem a průběhem. Řada pacientů má jen lehký, nerovnoměrně rozložený kognitivní deficit a nespĺňuje obecná kritéria demence. Od 90. let proto Hachinski a řada dalších autorů prosazují termín „**vaskulární kognitivní deficit**“ (Vascular Cognitive Impairment, VCI) (8). V současnost je díky novým poznatkům věnována větší pozornost nemocným v časných stádiích choroby, kdy terapie může zabránit progresi a vzniku demence.

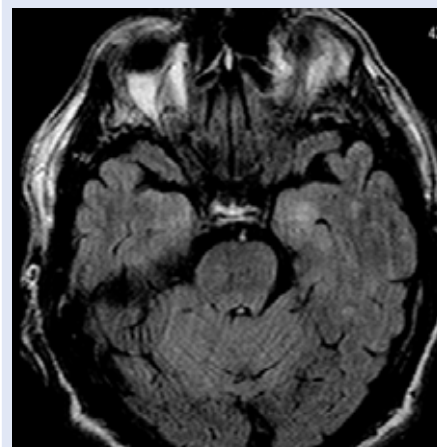
Epidemiologické údaje, rizikové faktory

Prevalence demence v České republice činí asi 1%, z toho demencí vaskulární (VaD) trpí asi 10–15% z těchto pacientů. Prevalence lehčích kognitivních poruch u nás není známa, dle Canadian Study of Health and Aging je prevalence VCI ve věku nad 65 let odhadována na 2,5% (4). Riziko vzniku

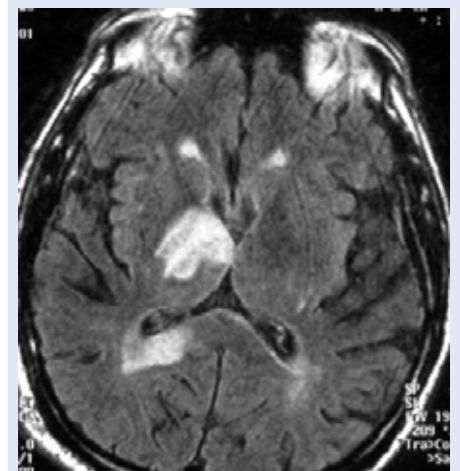
demence u pacientů po cévní mozkové příhodě je 5x vyšší ve srovnání se zdravou populací stejného věku; nejvyšší je v prvních šesti měsících. Pacienti s VaD mají ve srovnání se zdravou populací nižší pětileté přežití (39% oproti 75%), příčinou časnějšího úmrtí jsou především kardio- a cerebrovaskulární onemocnění.

Rizikové faktory vaskulárního kognitivního deficitu jsou identické s rizikovými faktory cévních mozkových příhod. Mezi nejvýznamnější patří věk (vyšší než 45 let u mužů, postmenopauzální věk u žen), diabetes

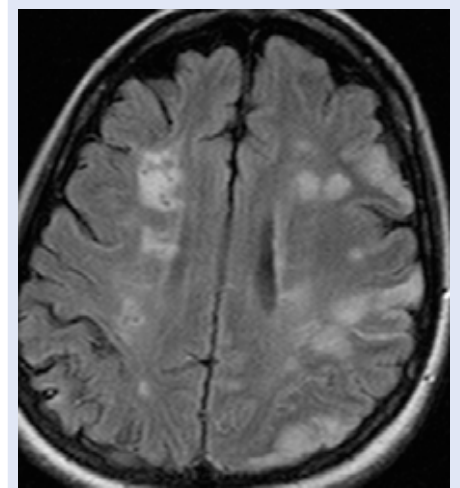
Obrázek 1. Muž, 55 let – na MR mozku léze v temporálním laloku mediobazálně, klinická manifestace těžkým amnestickým syndromem



Obrázek 2. Muž, 78 let – na MR náleží ischemie v oblasti pravého thalamu a při trigonu pravé postranní komory, zasahující do splenium corporis callosi. Manifestace neglect syndromem, poruchou psaní a čtení v intaktní části zorného pole (zaměňování písmen i slov) a poruchou fluence spontánní řeči.



Obrázek 3. Žena, 42 let – multiinfarktové postižení na podkladě Moyamoya onemocnění, klinicky Gerstmannův syndrom, lehká expresivní fatická porucha, středně těžká demence



Tabulka 1. Klasifikace vaskulárních demencí podle lokalizace a charakteru léze

Lokalizace	Etiologie	Průběh
Kortikální		
• strategicky umístěný izolovaný infarkt		
• vícečetné teritoriální infarkty		
Subkortikální		
• vícečetné lakunární infarkty	ischemické	akutní (do 3 měsíců po ictu)
• postižení bílé hmoty (white matter lesion)	hemoragické	subakutní a chronické
• strategicky lokalizovaný infarkt		
kombinace kortikálních a subkortikálních lézí		

mellitus, nediagnostikovaná či špatně léčená arteriální hypertenze, hypercholesterolemie, fibrilace síní, obezita, kouření a zvýšená konzumace alkoholu.

Klasifikace vaskulárních kognitivních poruch a klinický obraz

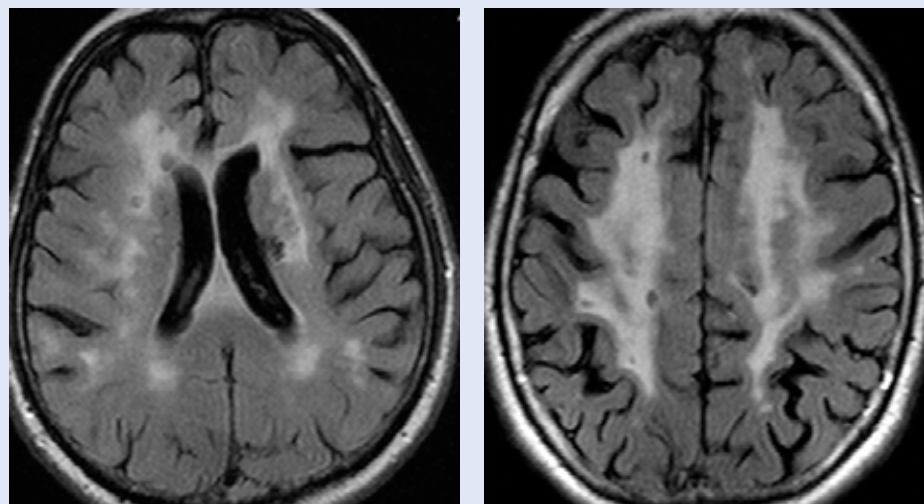
Často se setkáváme s tím, že různé klasifikace používají různá označení pro stejné klinické jednotky. Pokud vycházíme z lokalizace léze, lze rozlišovat poruchy **kortikální** (strategicky umístěný infarkt, vícečetné teritoriální infarkty) nebo **subkortikální** (lakunární infarkty, léze periventrikulární bílé hmoty). Častěji však vidíme současný výskyt kortikálních i subkortikálních lézí. Dle etiologie rozlišujeme postižení **ischemické a hemoragické** (tabulka 1).

U **strategicky umístěného infarktu** pozorujeme v závislosti na lokalizaci léze řadu kognitivních, mnestických a behaviorálních změn, které nesplňují obecná kritéria demence (globální porucha), často se jedná o tzv. izolovaný kognitivní deficit (afázie, apraxie, gnostické poruchy, dysexekutivní syndrom). Typický je zde náhlý vznik v návaznosti na proběhlý mozkový infarkt. Důsledkem infarktu v povodí a. cerebri posterior může být amnestický syndrom (mediobazální oblasti temporálního laloku, thalamus, fornix), poruchy zraku ve smyslu hemianopsie či různých forem zrakové agnózie (prozopagnózie při pravo- nebo oboustranném postižení okcipito-temporální kůry, agnózie poznávání barev u levostranné ventromediální léze okcipitálního laloku). Infarkty v povodí a. cerebri anterior bývají doprovázeny abulií, apraxií, ztrátou motivace a iniciativy, emoční labilitou nebo disinhibicí. Pro infarkty v povodí a. cerebri media bývají typické fatické poruchy (dominantní hemisféra), neglect syndrom (nedominantní hemisféra), léze nedominantní hemisféry parietálního laloku mohou vést k zrakově-prostorové agnózi s poruchou orientace v prostoru a konstrukční apraxií. Při lézi gyrus angularis se vyskytuje, často inkompletní, Gerstmannův syndrom (agnózie prstů, porucha rozoznání pravé a levé strany, agrafie a akalkulie). K těžké poruše mnestických funkcí může vést i uzávěr perforujících arterií, které zásobují thalamus (tzv. talamická demence).

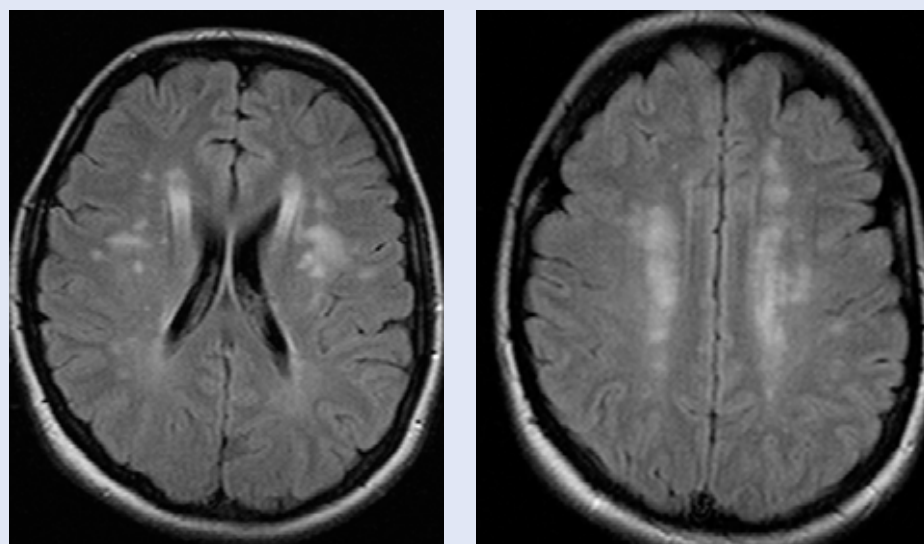
Pro multiinfarktovou demenci (**vícečetné teritoriální a/nebo lakunární infarkty**) je charakteristický náhlý rozvoj obtíží a stupňovitě zhoršování kognitivních funkcí v návaznosti na jednotlivé příhody.

Subkortikální vaskulární demence vzniká na podkladě postižení arterií v subkortikální oblasti. Typický je chronický průběh, s pozvolným zhoršováním a fluktuacemi. Na CT nebo MR jsou patrné vícečetné lakunární infarkty a/nebo poškození bílé hmoty (White Matter Lesion – WML). Klinicky

Obrázek 4. Muž, 70 let – vícečetné subkortikální ischemické léze, klinicky přítomny exekutivní poruchy, zpomalení psychomotorického tempa



Obrázek 5. Žena, 34 let – subkortikální ischemické postižení při onemocnění CADASIL (pozitivní rodinná anamnéza a imunohistochemické vyšetření z biopsie kůže). Klinicky migréna s aurou, opakované příhody s rychle regredující klinickou symptomatologií



Tabulka 2. Příklady neuropsychologických testových metod vhodných pro zjišťování deteriorace kognitivních funkcí

intelekt – globální stav	Wechslerovy testy inteligence (WAIS-R, popř. WAIS-III)
paměť	Wechslerův test paměti (WMS-III), Rey-Osterriethova figura
exekutivní schopnosti	Trail Making Test – část B, Stroop Test, Cognitive Estimation Test, Wisconsin Card Sorting Test
řečové schopnosti	testy verbální fluence, Token Test, popř. Western Aphasia Battery
vízuo-spaciální a konstrukčně-praktické schopnosti	Rey-Osterriethova figura, Clock Test, kostky a skládky z WAIS-R
psychomotorické tempo	symboly z WAIS-R, Trail Making Test – část A
pozornost	Trail Making Test - část A, opakování čísel z WAIS-R
symbolické schopnosti – orientačně	čtení, počty, psaní + kresba postavy
emotivita – deprese	Beck Depression Inventory
chování	Instrumental Activity of Daily Living, Neuropsychiatric Inventory, Neurobehavioral Rating Scale

se manifestuje především poruchou exekutivních schopností, poruchami výbavnosti a zpomalením psychomotorického tempa. V objektivním nálezu bývá kvadrupyramidový a pseudobulbární syndrom (včetně emoční lability), poruchy chůze, inkontinence apod. Do této skupiny lze zařadit i autozo-

málně dominantně dědičnou angiopatii **CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy)**. Na MR dominuje postižení bílé hmoty se subkortikálními infarkty v typických lokalizacích, klinicky je onemocnění charakterizováno opakovanými

Tabulka 3. Diagnostická kritéria NINDS-AIREN

I. pravděpodobná

- demence + cévní onemocnění mozku + jejich vzájemná souvislost

II. možná

- kognitivní syndrom + objektivní nálezy, chybí však časová souvislost či zobrazovací metoda s průkazem cévního onemocnění mozku
- průkaz cévního onemocnění mozku, avšak kognitivní deficit s nejasným počátkem, popř. kolísavým průběhem

III. jistá – histologický průkaz

Tabulka 4. Diagnostická kritéria pro subkortikální ischemické postižení (Subcortical Ischemic Vascular Disease – SIVD)

■ kognitivní deficit

- exekutivní dysfunkce
- poruchy paměti (poruchy vybavování)

■ cerebrovaskulární onemocnění (CVD)

- ischemické léze na CT či MR
 - extenzivní postižení bílé hmoty, ložiska > 10 mm
 - difuzní splyňavé hyperintenzity (> 25 mm)
 - vícečetné lakuny (> 5) v subkortikální šedé hmotě a nálezy lakun v bílé hmotě
 - absence kortikálních infarktů, hemoragií
- ložiskový nálezy

cévními příhodami v mladém věku, psychiatrickou symptomatologií vč. progredující deteriorace kognitivních funkcí až do obrazu demence. Diagnostika se opírá o kožní biopsii (imunohistochemie) a genetické vyšetření (NOTCH3).

Diagnostika kognitivního deficitu

Účelem každého screeningu je hrubé odlišení normy od patologie. Výsledky je však nutno dále upřesnit specializovaným neuropsychologickým vyšetřením. V praxi nejčastěji využíváme Mini-Mental State Examination (MMSE) (7). Výhodou je stručnost a malé nároky na vyhodnocení, avšak bez použití dalších testů má jen malou výpovědní hodnotu o charakteru kognitivního deficitu. K bližší specifikaci deficitu slouží řada dalších testů (tabulka 2), jejichž bližší popis přesahuje rámeček tohoto sdělení.

Diagnostická kritéria vaskulární demence/kognitivního deficitu

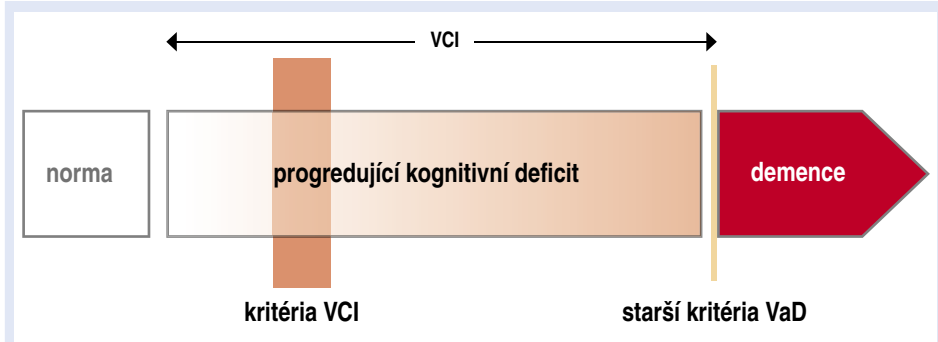
Od roku 1974 je používáno **Hachinského ischemické skóre (Hachinski Ischemic Score, HIS)**. Může sloužit k orientačnímu rozlišení mezi multiinfarktovou a Alzheimerovou demencí, avšak nikoliv k odlišení forem smíšených.

V 90. letech minulého století vznikla diagnostická kritéria, jejichž nedílnou součástí jsou již nálezy neuropsychologických a/nebo zobrazovacích metod (tzv. kalifornská kritéria – State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers, **CADDTC**, **MKN-10** a **DSM-IV** a především kritéria **NINDS-AIREN** – National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Association

Tabulka 5. Pomocná kritéria k rozlišení demence a pseudodemence

Pseudodemence	Demence
deprese předchází kognitivnímu zhoršení	kognitivní zhoršení předchází depresi
pacient neskrývá kognitivní deficit	pacient skrývá kognitivní deficit
zřetelná měnlivost kognitivního výkonu	kognitivní výkon je trvale špatný
pacient odpovídá „nevím“	pacient dává blízké, ale chybné odpovědi
orientace normální	orientace zhoršená
novopaměť a staropaměť jsou stejně špatné	novopaměť je horší než staropaměť
zmatenost na sklonku dne zřídka	zmatenost na sklonku dne častá
bloudění zřídka	bloudění časté
je reverzibilní	80% případů ireverzibilních

Obrázek 6. Schéma průběhu kognitivního deficitu u pacientů s cévními onemocněními mozku a detekce deficitu v různých stadiích pomocí různých diagnostických kritérií



Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) (11). Jednotlivá kritéria mají odlišnou senzitivitu a specifitu. Např. kritéria NINDS-AIREN byla vytvořena speciálně pro výzkumné účely, jsou vysoce specifická, nicméně mají nízkou senzitivitu.

Ke stanovení diagnózy pravděpodobné vaskulární demence dle kritérií NINDS-AIREN musí být splněny tři základní podmínky (tabulka 3). Musí být přítomna demence (zde definována jako pokles paměťových a dvou či více dalších kognitivních schopností). Musíme prokázat existenci cévního onemocnění mozku, daného klinicky přítomností ložiskového nálezu a potvrzeného zobrazovacími metodami (vícečetné teritoriální infarkty nebo hemoragie, strategicky lokalizovaný ojedinělý infarkt, extenzivní postižení bílé hmoty, četné lakunární infarkty v bazálních gangliích a bílé hmotě). Nakonec je nutné prokázat vzájemnou kauzální souvislost dvou výše uvedených skutečností (např. počátek kognitivního deficitu v průběhu 3 měsíců po rozpoznání mozkové příhody, náhlá deteriorace kognitivních funkcí nebo stupňovitá progresse kognitivního deficitu při progredujícím nálezu na zobrazovacích vyšetřeních). Definitivní (jistá) diagnóza vaskulární demence je stanovena, jestliže jsou splněna kritéria pro pravděpodobnou vaskulární demenci a existuje histopatologický důkaz cévního onemocnění mozku (z biopsie nebo pitvy) a je vyloučena jiná příčina demence. Diagnóza je naopak zpochybněna při časném výskytu a progresivním zhoršování paměťového deficitu, ale i dalších kognitivních schopností při absenci odpovídajících lézí na CT či MR (12).

Při tvorbě diagnostických kritérií se původně vycházelo z modelu kognitivních změn u Alzheimerovy nemoci s dominantním poškozením hippocampu, a tedy paměti. Základním pilířem uvedených kritérií (NINDS-AIREN, MKN-10, DSM-IV) je tedy přítomnost demence s dominujícím postižením v oblasti paměti. Cévní onemocnění však může vést k rozsáhlým defektům kognitivních funkcí a paměť přitom může zůstat intaktní a navíc často deficit nesplňuje, alespoň zpočátku, kritéria demence. Mnozí autoři upozorňují na potřebu vytvoření nových kritérií, která by detekovala pacienty již ve stadiu lehkého kognitivního deficitu (obrázek 5), neboť pouze v této fázi můžeme účinně terapeuticky zasáhnout.

Na místě jsou ovšem úvahy, zda vůbec lze vytvořit všeobecně aplikovatelná diagnostická kritéria u onemocnění s tak širokým etiopatogenetickým podkladem a pestrým klinickým obrazem (od izolovaného kognitivního deficitu jakožto topické neurologické jednotky až po obraz globální deteriorace). Někteří proto preferují vytvoření diagnostických kritérií pro jednotlivé subtypy VaD (např. diagnostická kritéria pro subkortikální ischemické postižení navržená Erkinjunttim – tabulka 4) (5).

Diferenciální diagnostika

Hlavním úkolem v diferenciální diagnostice je odlišit tzv. **pseudodemence**. Deprese je nejčastější poruchou nálady u pacientů s cévním onemocněním mozku (až u 60% pacientů po cévní mozkové příhodě). Deprese vzniká v návaznosti na mozkový infarkt je v anglické literatuře označována jako „Post-Stroke Depression (PSD)“. Riziko vzniku je nejvyšší

v prvních 3 měsících po příhodě. Z dalších poruch nálady se nejčastěji setkáváme s apatií (25–50%) a anxiétou (25–50%); vyskytují se buď v rámci deprese, nebo izolovaně.

Deprese nezřídka sama o sobě vede ke snížení kognitivní výkonnosti a může být i za demenci zaměněna (pseudodemence). Určité charakteristiky v klinickém obraze i průběhu onemocnění mohou sloužit jako vodítko k jejich vzájemnému odlišení (tabulka 5). Potvrzením správné diagnózy je pak úprava kognitivních funkcí při úspěšné terapii deprese.

Terapie

Vaskulární kognitivní deficit je především v časných stádiích onemocněním potenciálně kauzálně

léčitelným a terapií můžeme zabránit rozvoji demence. Základem je antiagregační terapie (aspirin, aspirin v kombinaci s dipyridamolem, ticlopidin, clopidogrel) nebo antikoagulační terapie (typickou indikací je např. fibrilace síní), doplněná o důslednou terapii všech vaskulárních rizikových faktorů (statiny, ACE inhibitory atd.).

Studie prokázaly rovněž efekt terapie symptomatické, konkrétně inhibitorů cholinesteráz (donepezil, galantamin, rivastigmin) a antagonisty NMDA receptorů memantinu (2, 3, 6, 10). Metaanalýza všech studií, uveřejněná v Lancetu v září 2007, je však méně optimistická. V závěru se konstatuje, že benefit z léčby je relativně malý, jeho klinický význam je nejasný a že v současné době nejsou dostatečná

data pro širší využití kognitiv u pacientů s vaskulárním kognitivním deficitem (9).

Účinek dalších léků (např. hojně podávaných nootropik, extraktů z ginkgo biloba) nebyl studiem přesvědčivě prokázán, nicméně ho nelze vyloučit. Nesmíme zapomenout ani na léčbu případné deprese pomocí preparátů ze skupiny SSRI (1, 14).

Nedílnou součástí terapie by měl být též kognitivní trénink (zaměřený individuálně na deficit, kterým dotyčný pacient trpí), popř. psychoterapie, rehabilitace a pečovatelská péče.

MUDr. David Goldemund

1. neurologická klinika, FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91, Brno
e-mail: david.goldemund@fnusa.cz

Literatura

1. Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke*, 1994; 25(6): 1099–1104.
2. Areosa SA, Sherriff F. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(3): p. CD003154.
3. Black S. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke*, 2003; 34(10): 2323–2330.
4. Clarke P et al. Well-being after stroke in Canadian seniors: findings from the Canadian study of health and aging. *Stroke*, 2002; 33(4): 1016–1021.
5. Erkinjuntti T et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm Suppl*, 2000; 59: 23–30.
6. Erkinjuntti T et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet*, 2002; 359(9314): 1283–1290.
7. Folstein MF, Folstein SE and PR. McHugh. „Mini-mental state“. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 1975; 12(3): 189–198.
8. Hachinski V. Vascular dementia: a radical redefinition. *Dementia*, 1994; 5(3–4): 130–132.
9. 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): 782–792.
10. Moretti R et al. Rivastigmine in subcortical vascular dementia: a randomized, controlled, open 12-month study in 208 patients. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2003; 18(5): 265–272.
11. Pohjasvaara T et al. Comparison of different clinical criteria (DSM-III, ADDTC, ICD-10, NINDS-AIREN, DSM-IV) for the diagnosis of vascular dementia. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences. *Stroke*, 2000; 31(12): 2952–2957.
12. Roman GC et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN international workshop. *Neurology*, 1993; 43(2): 250–260.
13. Snowden DA et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *Jama*, 1997; 277(10): 813–817.
14. Wiart L et al. Fluoxetine in early poststroke depression: a double-blind placebo-controlled study. *Stroke*, 2000; 31(8): 1829–1832.