



DRUŠTVO **MLADIH** NEUROLOGA SRBIJE  
SOCIETY OF **YOUNG** SERBIAN NEUROLOGISTS



Proleće/leto 2018.  
21-22. broj

Regional Teaching Course in Belgrade,  
Serbia, 20-22 April 2018

Encefalopatije u  
metaboličkim poremećajima

Lečenje akutnog ishemijskog  
moždanog udara mehaničkom  
trombektomijom

Migrena Riharda Vagnera

Izveštaj sa Škole urgentne  
neurologije



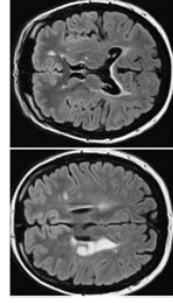
# SINAPSA

SADRŽAJ

- 4 **Pozdravna reč – Letter of Welcome**  
O Beogradu – About Belgrade
- 7 **Neurology in Serbia**
- 9 **General Information**
- 11 **EAN RTC in Belgrade – Programme**
- 13 **EAN RTC in Belgrade 2018 – Lecturers and Abstracts**
- 28 **Revijalni rad**  
ENCEFALOPATIJE U METABOLIČKIM POREMEĆAJIMA
- 35 **Izvod iz SAS (Specijalističke akademske studije)**  
TRANSKRANIJALNA PARENHIMSKA SONOGRAFIJA BAZALNIH GANGLIJA U PROCENI KLINIČKOG TOKA JUVENILNE MIKLONIČKE EPILEPSIJE
- 43 **Neurologija i umetnost**  
MIGRENA RIHARDA VAGNERA
- 47 **Da li ste znali?**
- 48 **Istorija medicine**  
TROTULA, PRVA ŽENA LEKAR, GINEKOLOG–AKUŠER I PROFESOR MEDICINSKE ŠKOLE
- 52 **Izveštaj sa usavršavanja**  
IZVEŠTAJ DOBITNIKA STIPENDIJE DR LAZA K. LAZA-REVIĆ – BAYER ZA 2016. GODINU
- 54 **Izveštaj**  
VI ŠKOLA MLADIH NEUROLOGA NA PALIČU
- 55 **Izlazni test**  
URGENTNE NEUROLOŠKE BOLESTI – DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK I LEČENJE
- 57 **Kako se leći?**  
LEČENJE AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA MEHANIČKOM TROMBEKTOMIJOM
- 68 **Prikaz slučaja**  
ALEMTUZUMABI TRUDNOĆA
- 70 **Doktorska disertacija**  
U POTRAZI ZA IDEALNIM BIOMARKEROM U DIJAGNOZI I PRAĆENJU ATIPIČNIH PARKINSONIZAMA



6



68



98

- 77 **Izveštaj**  
IZVEŠTAJ SA XIXVI NACIONALNOG KONGRESA NEUROLOGA SRBIJE SA MEĐUNARODNIM UČEŠĆEM
- 78 **Klinički asistent ukazuje**  
VASKULARNO KOGNITIVNO OŠTEĆENJE – „VRUĆ KROMPIR“ SAVREMENE NEUROLOGIJE
- 84 **Grafična oblast**  
FUNKCIONALNI NEUROLOŠKI POREMEĆAJI IZ UGLA PSIHIJATRA: „ISTORIJA HISTERIJE JE ISTORIJA PATNJE“
- 93 **Oglas**  
MYLAN
- 94 **Da li ste znali?**
- 98 **GBSerbia**  
OD GBSERBIA DO INESS – ISTRAŽIVANJE INFLAMATORNIH NEUROPATIJA U POPULACIJI SRBIJE, REPUBLIKE SRPSKE I CRNE GORE
- 98 **Izveštaj sa usavršavanja**  
IZVEŠTAJ DOBITNIKA STIPENDIJE DR LAZA K. LAZA-REVIĆ – BAYER ZA 2017. GODINU
- 100 **Prikaz slučaja**  
CARG–STRAUSOV SINDROM (EOZINOFILNA GRANULOMATOZA SA POLIANGITISOM)
- 105 **Da li ste znali?**
- Najava**  
STRUČNI SKUPOVI
- 106 **Announcement**  
UPDATE ON MOVEMENT DISORDERS
- 108 **Najava**  
BELGRADE NEUROPATHY UPDATE 2 II SIMPOZIJUM O NEUROPATIJAMA SA MEĐUNARODNIM UČEŠĆEM
- 111 **Najava**  
ŠKOLA DEMENCIJA
- 112 **Announcement**  
MULTIPLE SCLEROSIS IN FOCUS: EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT IN SOUTH-EASTERN EUROPEAN COUNTRIES

# IMPRESUM

Izdavačka delatnost Društva neurologa Srbije, Beograd

Časopis Društva mladih neurologa Srbije  
Prvi broj je štampan 2012. godine.

Olivera Tamaš

Tamara Švabić Mededović  
Ana Kosač  
Stojan Perić  
Ana Podgorac

Milutin Petrović  
Srdan Ljubisavljević  
Maja Stefanović Budimkić  
Viktor Pasovski

Vladimir S. Kostić  
Ranko Raičević  
Dragoslav Sokić

Dejana Jovanović  
Jasna Zidverc Trajković  
Jelena Drulović  
Nebojša Jović

Marina Svetel  
Ivana Basta  
Milica Pejović Milovančević  
Miliija Mijajlović

Aleksandra Mešter Trajković

Aniko Olah Lošonc

„Čikoš“ štamparija, Subotica

Sinapsa izlazi šestomesečno (dva dvobroja godišnje) u tiražu od 500 primeraka.  
Sinapsa je besplatna publikacija za stručnu javnost. Sva prava su zaštićena.  
Prijem rukopisa se vrši elektronski, putem imejl adrese medij@društveneurologasrbije.org, naslovljeno „Rad Sinapsa“, uz napomenu u tekstu poruke za koju rubriku se šalje.

Društvo neurologa Srbije  
Crnotravska 17  
Poštanski pregradak 12  
11129 Beograd 102, Srbija  
www.društveneurologasrbije.org



Adresa Redakcije

CIP - Katalogizacija u publikaciji  
Narodna biblioteka Srbije, Beograd 64  
ISSN 2217-9879

POZDRAVNA REČ – LETTER OF WELCOME

Dear Colleagues and Friends,



On behalf of the European Academy of Neurology, the Society of Serbian Neurologists and the Neurology Clinic of the Clinical Centre of Serbia, we are honoured to welcome you to the EAN Regional Teaching Course in Belgrade held on 20–22 April 2018.

This event is organised in cooperation with the National Society of Neuroangiology of Serbia and the Medical School of the University of Belgrade and endorsed by the European Stroke Organisation.

The EAN course is aimed at providing a very high level of scientific and practical knowledge in the fields of cerebrovascular diseases, headache and pain, epilepsy, neuroimaging, vestibular disorders and neurorehabilitation. These topics of scientific and clinical importance will be presented by the leading European residents and students in neurology and related disciplines from more than 20 countries have been registered to take part in this event.

In addition to the training, comradeship, exchanging of ideas, fruitful collaborations and the forging of new ties, all delegates will have the opportunity to enjoy the hospitality, history and beauty of Belgrade (*White City*) – one of the oldest cities in Europe.

On behalf of the Organising Committee, I wish all our participants a weekend of hard yet rewarding work!

Milija Mijajlović  
Chairman of the Organising Committee

O BEOGRADU – ABOUT BELGRADE

Belgrade (*Beo-grad*, meaning *white city*) is the capital and the largest city of Serbia. It is situated in South-Eastern Europe, at the confluence of the Sava and the Danube rivers, where the Pannonian Plain meets the Balkans. The city has a population of about 1.7 million people and its territory is divided into 17 municipalities. Belgrade was also the capital city of Yugoslavia, the country which united the peoples of this region during the better part of the 20th century. Today it is the capital of Serbian culture, education, science and economy. As a result of its tumultuous history, Belgrade has for centuries been home to many nationalities.

Belgrade by night



With its history of 7000 years, Belgrade is one of the oldest cities in Europe and has since ancient times been an important focal point for traffic, an intersection of the roads of Eastern and Western Europe, an important strategic location. The area around the two great rivers, the Sava and the Danube, has been inhabited as early as the Palaeolithic period. Ancient sources provide the oldest known name for Belgrade – Singidunum – and the first written documents date back to the 3rd century B.C. The name of the settlement was preserved throughout the Roman rule. With the division of the Roman Empire in 395, Singidunum passed over to the Eastern Empire, i.e. Byzantium, and the name of the city gained a Greek sound: Singidon. Favoured by the weaknesses in the defence of the Byzantine border, the

Slavs started frequently crossing the Danube in the 6th century and gradually settled the area. The stone-built fortress rising above the rivers was dubbed *Beli grad* (White City). The first record of the Slavic name *Beograd* dates back to 878, during the rule of the First Bulgarian Empire. Between the 16th and 19th century Belgrade is referred to with various names in different languages: *Alba Graeca*, *Alba Bulgarica*, *Bello grado*, *Nandor Alba*, *Griechisch Weissenburg*, *Castelbianco*... All these names, however, are translations of the Slavic word *Beograd*.

There are over 5,500 streets, 32 squares and 16 plazas in the inner area of the City of Belgrade. The development of the street network started in 1867, after the Turks had departed, when the regulatory plan of Belgrade, drawn up by engineer Emilijan Josimović, was adopted. The oldest streets that have retained their original routes in the city are Vase Čarapića, Kralja Petara, Cara Dušana, Jevrejska, Narodnog fronta, Gavrilina Principa and Karađorđeva streets. The oldest one is the Students Square, while the most famous one is the Republic Square. Knez Mihailova Street (the street of Prince Mihailo) is a pedestrian zone and a shopping area – protected by law as one of the oldest and most valuable monument complexes of the city, with a large number of representative buildings and urban houses built at the end of 1870s.

Knez Mihailova Street



The first electric light was switched on in Belgrade in 1882, while the first train took off towards Niš (a Serbian city in the southern part of the country) from the Belgrade railway station in 1884. The first telephone rang in 1890, while the first cinema projection was held in 1896,

just six months after the first projection by the Lumière brothers in Paris.

High above the Sava and the Danube confluence, on the rocky ridge which gives view of Novi Beograd (*New Belgrade*), Zemun and the wide plains of Pannonia, there lies Kalemegdan Fortress, the former historical and urban centre of Belgrade. This spatial complex consists of the Fortress (divided into Upper Town and Lower Town), and the Kalemegdan Park, the most beloved promenade by the people of Belgrade. Kalemegdan, the biggest and most beautiful park in Belgrade, is also the most important cultural and historical complex. The name *Kalemegdan* applies only to the spacious plateau surrounding the Fortress, which was turned into a park in 1880s. When the Fortress served as Belgrade's chief military stronghold, the plateau was a place from which the enemy was kept under observation and where preparations were made for combat. Its name derives from the Turkish words *kale* (*fort*) and *međdan* (*battlefield*).

Kalemegdan



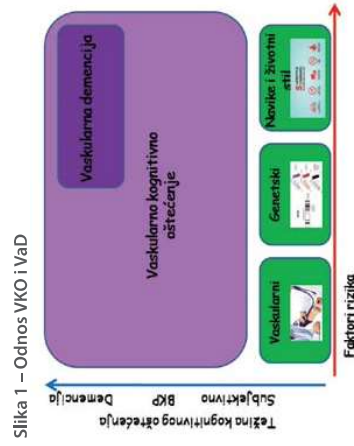
To its visitors, Belgrade offers a rich programme of cultural, arts and sports events, many museums and parks and cultural and historical monuments. With its height of 79 meters in total, the Church of Saint Sava in Vračar represents one of the largest churches in the world and the largest one in the Balkans. Other significant areas and buildings include the National Museum and the National Theatre, Terazije area, the Serbian Academy of Sciences and Arts, the House of the National Assembly, the White Palace, the House of the Royal Family Karadorđević and the nearby Josip Broz Tito's

KLINIČKI ASISTENT UKAZUJE

Vaskularno kognitivno oštećenje – „vruč krompir“ savremene neurologije

**Autor:** Aleksandra M. Pavlović  
Klinika za neurologiju KCS, Beograd

Vaskularno kognitivno oštećenje (VKO) je termin koji obuhvata čitav spektar vaskularne patologije mozga koja doprinosi ili stoji iza bilo kog stepena kognitivnog oštećenja, u rasponu od subjektivnog kognitivnog pada do demencije (Slika 1) [1].



Izučavanje VKO skopčano je sa brojnim metodološkim problemima, usled teškoća sa definicijom, heterogenosti patohistoloških i radioloških nalaza, kao i intrigaantnog fenomena udružene pojave neurodegenerativnih i neurovaskularnih procesa, sa diskutabilnim stepenom i smerom povezanosti [2]. Termin „VKO“ je danas većinom zamenio termin „vaskularna demencija“ (VaD), najviše sa obrazloženjem da je VKO širi pojam koji obuhvata i slučajeva sa istim patološkim promenama i kliničkim manifestacijama ali blažeg stepena, koji (još) ne ispunjava kriterijume za demenciju. Kako se zapravo radi o kontinuumu, VKO je ne samo sveobuhvatniji, već i pojam koji olakšava i svakodnevni klinički rad i istraživanje ovog problema. Postoje, međutim, mišljenja da je i koncept „VKO“ sada zastareo i nedovoljno čisto definisan, jer kao što ne govorimo o „vaskularnoj hemiparezi“, tako možda ne bi trebalo ni

da govorimo o VKO (Odbor za demencije pri Evropskoj organizaciji za moždani udar, lične komunikacije). Prošle godine je formiran Odbor za demencije pri Evropskoj organizaciji za moždani udar (čiji je član i potpisnik ovih redova), koji kao jedan od prvih zadataka preuzima na sebe reevaluaciju preciznosti i korisnosti konstrukta VKO u svakodnevnoj praksi i istraživanju.

**ŠTA? Vaskularna demencija ili vaskularno neurokognitivni poremećaji ili vaskularno kognitivno oštećenje ili .... ?**

Istorija termina VaD najverovatnije počinje 1896. godine, kada je Emil Krepelin u svom udžbeniku „Psychiatrie“ među senilne demencije uključio i „arteriosklerotičnu demenciju“, sledeći ideje Ota Binsvangerera i Alojza Alchajmera, koji su već govorili o kliničkom i patološkom diferenciranju ove bolesti od „senilne demencije“ i progresivne paralize u neurosiflisu [3]. Kriterijuma za VaD/VKO ima mnogo, što svedoči o težini problema definicije. Prvi publikovani su NINDS AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke i Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) kriterijumi, koji su pandan kriterijuma za Alchajmerovu bolest (AB) kreiranim neposredno pre (NINCDS-ADRDA), čije opterećenje i nose u smislu pominjanja poremećaja pamćenja kao neophodnog uslova [4]. Godine 2011. objavljena je naučna izjava (scientific statement) Američke asocijacije za srce i Američke asocijacije za moždani udar (AHA/ASA) o vaskularnom doprinosu kognitivnom oštećenju i demenciji [5]. Oni identifikuju verovatnu i moguću VaD, sa uslovom da se dijagnoza postavi na osnovu testiranja kognitivnih funkcija, pri čemu je obavezno testiranje minimum četiri domena (egzekutivnih funkcija ili pažnje, pamćenja, jezika i vizuoprostornih sposobnosti) [5]. Dijagnoza demencije podrazumeva pad kognitivnih funkcija u odnosu na prethodni nivo, sa deficitom u bar dva kognitivna domena, koji su dovoljne težine da ometaju individualne aktivnosti svakodnevnog življenja [5]. Termin „vaskularni neurokognitivni poremećaj“ iz DSM-V klasifikacije [6] nije doprineo boljoj

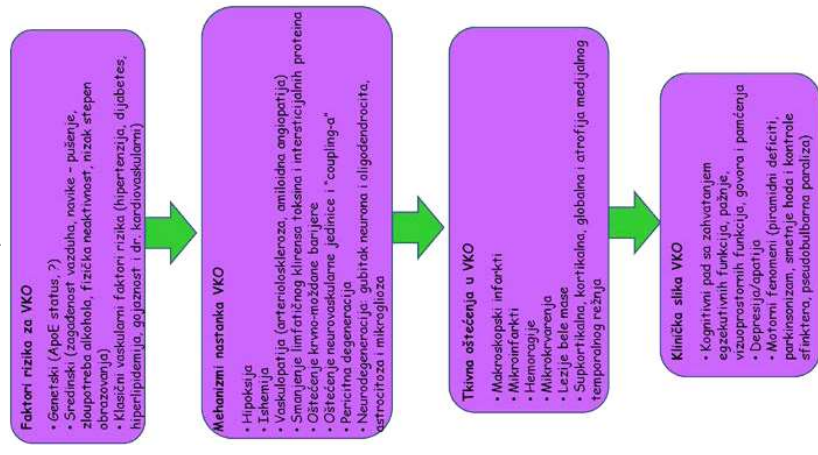
definiciji pojma, a kritikovan je zbog pleonazma („neurokognitivno“). Termin „vaskularni blagi kognitivni pad“ (vBKP) je takođe logičan koncept, ali su rezultati deli konsenzus studije najpre uticali na to da prevagne termin VKO [7].

Različiti kriterijumi zapravo identifikuju različite grupe bolesnika ili, bolje reći, podgrupe VKO, kao što je demencija posle moždanog udara (MU) ili demencija usled bolesti malih krvnih sudova mozga, koji se čine najbolje je definisanim entitetima u sklopu VKO [8]. Savremene klasifikacije takođe pokušavaju da gradiraju VKO na početne i razvijene forme, koje odgovaraju VaD. Nedavno je publikovan Konsenzus o klasifikaciji VKO (Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study – VICCS2), koji prepoznaje „blago VKO“ (koje bi bilo vaskularni BKP) i „veliko VKO“ (koje odgovara VaD), a ključni zahvaćeni domeni su tipično egzekutivne funkcije, pažnja, pamćenje, jezik i vizuoprostorne funkcije [9]. Dugoćakivi DSM-5 kriterijumi uvode pojam „vaskularnog neurokognitivnog poremećaja“ kao oštećenja bilo kog kognitivnog domena usled vaskularnih promena mozga, izbacujući hijerarhijsku prednost poremećaja pamćenja [6]. Veoma je važno istaći da savremeni kriterijumi VKO podvlače značaj MRI dijagnostike kao zlatnog standarda za dijagnozu VKO [9]. Kriterijumi po pravilu zahtevaju da se isključi postojanje drugog oboljenja koje je bi moglo dovesti do kognitivnog pada. Međutim, dodatni ugao gledanja pruža koncept mešovite demencije, gde se pored degenerativnih procesa nalaze i dokazi (klinički, radiološki i histološki) o vaskularnoj patologiji mozga kao doprinosioćoj nastanku kognitivnog pada. Smatra se da bi, ako bi se osobe sa demencijom usled mešovite patologije i osobe sa konfluentnim lezijama bele mase (LBM) uključile u ovu računicu, VKO/VaD slučajevi bi verovatno dostigli 50–70% svih slučajeva demencija [10,11].

Pored klasičnog kognitivnog profila sa usporenošću kognitivnih procesa, problemima egzekutivnih funkcija (planiranje, organizovanje i praćenje ponašanja), pada vizuoprostornih, govornih i mnestičkih funkcija, bolesnici sa

VKO imaju i bihevioralne i psihijatrijske simptome (apatija, anksioznost, depresija) [11]. Ne treba zaboraviti da oboleli imaju i druge neurološke znake i simptome, kao što su piramidni defцитi, dizartrija, parkinsonizam, urinarna urgencija i inkontinencija, pozitivni dezinhibicioni fenomeni i tako dalje (Slika 2).

Slika 2 – Patogeneza VKO: faktori rizika, mehanizam nastanka, tkivna oštećenja i klinička slika VKO



**KO? Ko oboleva od VKO?**

Većina epidemioloških studija ne razlikuje termine VaD i VKO, pa neretko i VaD od mešovite demencija, što ne doprinosi uvođenju reda u ovu oblast [12]. Najcitiranije studije referišu da je VaD druga po učestalosti među demencijama, sa 15–30% slučajeva od svih demencija [12,13]. U većini starih studija dijagnoza VaD se dominantno bazirala na anamnezi o

moždanom udaru, i to bez zahteva za dokazom o cerebrovaskularnoj bolesti na neuroimidžingu.

Faktori rizika za VKO su identični onima za MU (Slike 1 i 2) [1]. Iako je starenje važan faktor rizika za nastanak VKO, podaci naizgled paradoksalno ukazuju da povećan rizik za VKO opada sa godinama kod veoma starijih osoba, verovatno usled predominacije degenerativne (AB) patologije [14]. Rodne razlike su takođe predmet diskusije u literaturi, sa povećanim rizikom za AB kod žena u odnosu na muškarce, ali posle 85. Godine [14]. Geografska predilekcija u smislu češće pojave VKO u azijskim populacijama je osporena [11]. Prethodni MU je sam po sebi jedan od snažnijih prediktora VKO, povećavajući rizik za demenciju 3–6 puta, čak i dugoročno gledano [15]. Zanimljivo je da postoje važni drugi faktori udruženi sa nastankom kognitivnog pada mosle MU, kao što su sociodemografski status, premorbidni kognitivni nivo, depresija i drugi komorbiditeti koji podižu rizik za VKO nezavisno od samog MU [16]. Neki od ovih parametara mogu da govore i o kognitivnoj rezervi (npr. prethodni obrazovni nivo i premorbidni kognitivni status). Klasično ali i pragmatično gledano, faktori rizika se mogu podeliti na nepromenjive i promenjive (korektivne), kao i genetske i sredinske [17]. Izuzetno je intrigantna bidirekciona veza između depresije sa jedne strane i kardiovaskularnih faktora rizika (hipertenzija i koronarna bolest na prvom mestu), MU i VKO sa druge strane [17]. Depresija je nezavistan faktor rizika za VKO, pri čemu je rizik povećan preko tri puta, a kod depresivnih dodatni prediktori su starije životno doba, cerebrovaskularna i koronarna bolest i povreda glave [18]. Kod bolesnika sa depresijom postoje dokazi o disregulaciji neuroendokrinog sistema (na prvom mestu hipotalamo-pituitarano-adrenokortikalne osovine), aktivaciji imunoloških i inflamatornih mehanizama (povišeni nivoi proinflammatoryh citokina interferona gama, interleukina 1 $\beta$ , interleukina 6 itd.), aktivaciji simpatičkog nervnog sistema, povećanoj agregabilnosti trombocita, ali i za neke druge mehanizme [19]. Pored toga, depresija je udružena

na sa nezdravim navikama kao što su pušenje, fizička neaktivnost, neadekvatna ishrana, loša komplijansa, gojaznost, kao i sa vaskularnim faktorima rizika [20]. Najčešća nasledna forma VKO je cerebralna autozomno-dominantna atetriopatija sa subkortikalnim infarktima i leukoencefalopatijom (CADASIL), koja je i odličan model za izučavanje mehanizama VKO, a i kod nas postoje dokazani slučajevi [21].

## ZASTO?

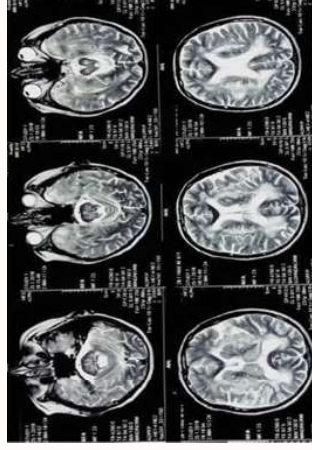
### Mehanizmi nastanka i dalje su enigma.

Vodeća cerebrovaskularna patologija u VKO su višestruki infarkti i slivene LBM, a poslednjih godina je pokazana veza i između mikrovarenja i kognitivnog pada [22,23]. Dijagnoza „čiste“ VaD je, međutim, retka i u autopsijskim i u kliničkim serijama slučajeva [24,25]. Iz ovih studija proističe podatak o relativno maloj zastupljenosti VaD u demencijama uopšte, od 10 do 20%, ali je ovo u suprotnosti sa procentom bolesnika kod kojih vaskularna patologija doprinosi kognitivnom padu usled takozvane „mešovite demencije“, a koji se procenjuju na bar 75% [26,27]. Ovi podaci ukazuju da kod tri četvrtine bolesnika sa demencijom bilo kog tipa postoje dokazi o vaskularnoj patologiji (na autopsiji), te da je demencija usled mešovite cerebralne patologije česta, pogotovo u starijem životnom dobu [1].

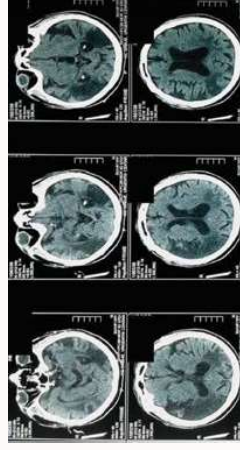
Jedna od najvažnijih spojnica u razumevanju VKO nedostaje: koji biološki mehanizmi vezuju lezije mozga sa kognitivnim izmenama (Slika 2). Postoje jasno definisani neurološki sindromi, kada lokalizacija ishemijske lezije daje tipičan deficit, koji se klasično ispoljava lakunarnim sindromima. Takođe, jedan jedini strateški lokalizovan infarkt može dovesti do kognitivnog pada, kao što je ishemijska koja zahvata angularni girus, talamus, bazalni telencefalon, teritorije arterije cerebri posterior ili arterije cerebri anterior [28]. Postoji, međutim, i takozvani kliničko-radiološki paradoks, tipičan za VKO – iste izražene vaskularne promene na snimcima mozga se kod nekih bolesnika ispoljavaju minimalnom simptomatologijom i minimalnim kognitivnim izmenama, a kod drugih teškim deficitima u raznim domenima do stepena demencije.

Kao mehanizmi nastanka VKO prepoznati su hipoperfuzija usled malih i velikih ishemijskih, hronične i progresivne mikroangiopatije, ishemijska neuronalna lezija, gubitak volumena korteksa i bele mase (Slika 2). Direktna ishemijska lezija tkiva sa afekcijom projekcionih, komisuralnih i asocijativnih puteva u beloj masi i oštećenjem duboke sive mase nastaje kao posledica lakunarnih ili većih strateški lociranih infarkta ili usled mikrovarenja ili većih hemoragija (Slike 3, 4 i 5) [1].

Slika 3 – Magnetna rezonanca, T2w sekvenca, aksijalni snimci mozga. Pojedinačne lakunarne ishemijske i slivene LBM, sa kortikalnom i subkortikalnom atrofiom. Bolesnica stara 67 godina, dugogodišnja loše regulisana hipertenzija. VKO stepena demencije.



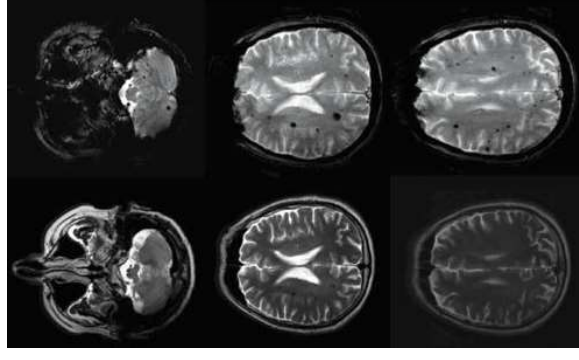
Slika 4 – Komputerizovana tomografija, aksijalni snimci mozga. Multipti teritorijalni, kortikalni i subkortikalni ishemijski MU. Bolesnik star 72 godine, dugogodišnja hipertenzija i atrijalna fibrilacija bez antitrombotičkih lekova. VKO stepena demencije.



Postoje direktni dokazi da su broj, lokalizacija i veličina makroskopski vidljivih infarkta mozga povezani sa povećanim rizikom za kognitivni pad [29]. Mikroinfarkti i LBM su povezani sa kognitivnim padom, mada su oko ovih fenomena postojale kontroverzije. Mikroinfarkti se nalaze kod 20–40% bolesnika preminulih u

uzrastu >80 godina, a makroskopski infarkti mozga sa ili bez malih ishemijskih kod preko 50% osoba koje su umrle iz bilo kog razloga u uzrastu >90 godina [30]. Ovi podaci ilustruju da je pojava klinički nemih ishemijskih realnost koja se vidi sa starenjem, koje je samo po sebi faktor rizika za nastanak cerebrovaskularnih i kardiovaskularnih bolesti, dodatno doprinoseći riziku za MU i VKO. LBM ne moraju biti specifične za vaskularne patološke procese u mozgu, i ne moraju uvek označavati direktan gubitak tkiva, već mogu svedočiti o hroničnoj hipoperfuziji i hipoksemiji tkiva koja može biti tik iznad praga trajnog oštećenja. LBM mogu biti i posledica gubitka integriteta bele mase, ishemijske demijelinizacije (te reflektuju leziju ne aksona već oligodendrocita i mikroglije) i/ili oštećenja krvno-moždane barijere [31,32]. LBM se mogu videti i kao posledica Valerove degeneracije (*Wallerian degeneration*) odnosno gubitka aksona nakon lezije usled kortikalne ishemijske ili kortikalne patologije, kao što je slučaj u AB [33].

Slika 5 – Magnetna rezonanca, T2w i T2w\* sekvenca, aksijalni snimci mozga. Brojna lobarne i ređa duboka subkortikalna mikrovarenja, koja se bolje uočavaju na T2w\* sekvenci. Bolesnik star 59 godina, dugogodišnja dobro regulisana hipertenzija. VKO, sa padom pažnje i egzekutivnih funkcija.



**KAKO? Kako sprečiti i lečiti VKO?**

VKO remeti aktivnosti svakodnevnog življenja i lični i profesionalni život i obolelog i njegove okoline, i po pravilu je progresivna. Postoje studije koje ukazuju na stabilnost ili čak poboljšanje kognitivnog statusa kod osoba sa VKO, mada je u njima longitudinalno praćenje obolelih kraće u odnosu na studije koje potvrđuju progresivnu prirodu VKO [16]. Takođe, mogući benefit kod ovih bolesnika je nastao lečenjem sistemskih komorbiditeta, depresije i bihevioralnih simptoma i slično. Pacijenti sa VKO imaju za 3–5 godina kraće preživljavanje u odnosu na obolele od Alchajmerove bolesti, kod kojih vreme od dijagnoze do završetka života u proseku iznosi 7–10 godina [34,35]. Severnoamerička i evropska agencija za lekove (Food and Drug Administration, European Medicines Agency) za sada nisu odobrile nijedan simptomatski lek za lečenje VKO, mada postoje dokazi o izvesnom pozitivnom efektu inhibitora holinesteraze i NMDA antagonista (mehanizam [1]). Mada se registruje izvesno poboljšanje kognitivnog statusa kod VKO sa ovim lekovima, nije pokazano da je pozitivan efekat povezan sa vidnim funkcionalnim ili bihevioralnim poboljšanjem u svakodnevnom životu, mada je moguće da postoje podgrupe bolesnika kod kojih je korist potencijalno veća (Tabela 1) [36]. Nisu do kraja istražene ni iscrpljene mogućnosti primene nekih drugih metoda, kao što je kognitivni trening (negativne studije do sada, ali nova istraživanja su u toku) ili na primer repetitivna transkranijalna magnetna stimulacija (pozitivni rezultati za lečenje motornih i jezičkih funkcija nakon MU, izvesni pozitivni efekti u depresiji i AB) [1].

Procenjuje se da eliminacija sedam najčešćih promjenjivih faktora rizika za VKO (gojaznost, hipertenzija, dijabetes, hiperholesterolemija, pušenje, nizak nivo edukacije i kardiovaskularne bolesti) može dovesti do smanjenja prevalence demencije i VKO za jednu trećinu [37]. Rezultati Framingamske studije potvrđuju ovo, sa evidentnim smanjenjem učestalosti VKO od sedamdesetih godina XX veka u odnosu na ranu 2000.-te godine, zahvaljujući boljem tretiranju kardiovaskularnih faktora rizika [38].

Tabela 1 – Lečenje VKO

<b>Prevenција</b>	Prema preporukama za primarnu i sekundarnu prevenciju MU
<b>Simptomatsko lečenje</b>	Inhibitori holinesteraze imaju izvesno mesto, pogotovo kod bolesnika sa kortikalnim infarktima, atrofijom hipokampusa i istovremenom dijagnozom AB Mementin ima izvesno mesto, pogotovo kod bolesnika sa bolesću malih krvnih sudova mozga i istovremenom dijagnozom AB Multidisciplinarni pristup za lečenje drugih kliničkih manifestacija (bihevioralnih, motornih, smetnje sfinktera, itd.) i brige o potrebama negovatelja Kod bolesnika sa parkinsonizmom se može pokušati terapija levo-dopom Depresivni bolesnici bolje podnose i imaju manje kardiovaskularnih neželjenih dejstava kod primarnih selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina u odnosu na triciklične antidepressive Promena izvesnih neuroleptika (haloperidol, risperidon) povezana je sa češćim razvojem metaboličkog sindroma i višim stepenom mortaliteta Rizik produbljivanja kognitivnog pada kod agresivne regulacije krvnog pritiska kod starijih bolesnika (>80 godina, ali potencijalno i kod mlađih), sa teškim lezijama bele mase ili teškom sistemskom aterosklerozom Rizik za nastanak intracerebralnog krvarenja kod primene antitrombotičkih lekova (oralni antiokagulansi i dvojni antiagregaciona terapija), naročito kod bolesnika sa lobarnim ili ≥5 subkortikalnih mikrokrvarenja

MU – moždani udar; AB – Alchajmerova bolest

Sa druge strane, suočeni smo sa svojevrsnim paradoksom da interventne studije, sa ciljem da pokažu da stroga kontrola pojedinih faktora rizika smanjuje učestalost VKO, ne dovode do

prevencije VKO. Svakako da postoje drugi faktori čiji se uticaj mora imati u vidu, kao što je, na primer, slučaj studije sa lečenjem hipertenzije, gde je ciljna populacija podrazumevala osobe starije od 70 godina [39]. Ova uzrasna grupa se ne čini adekvatnom, jer sa jedne strane znamo da intenzivno obaranje krvnog pritiska kod osoba sa već razvijenim vaskularnim promenama na mozgu i VKO može biti škodljivo (Tabela 1), a sa druge strane svesni smo dokaza da prevencija vaskularnih faktora rizika samo u srednjem životnom dobu smanjuje rizik za nastanak demencije decenijama kasnije [40,41].

**Zaključak**

Izučavanje VKO je povezano sa brojnim problemima, koji obuhvataju: definiciju bolesti, veliku kliničku i radiološku heterogenost i takozvani kliničko-radiološki paradoks. Iako tip, težina i lokalizacija vaskularnih lezija prikazanih neuroradiološkim pregledima jesu važan prediktor kognitivnog pada, postoje i drugi demografski, socijalni i klinički faktori predviđanja koji su važni u dijagnozi, prognozi i lečenju obolelih. Druga karakteristika koja obeležava stanje i sudbinu ovih bolesnika jeste često postojanje drugih komorbiditeta, kao što je koegzistencija degenerativnih demencija i/ili kardiovaskularnih bolesti. Ovi bolesnici zahtevaju multidisciplinarni pristup i negu i lečenje stručnjaka iz raznih oblasti.

**Reference**

1. Van der Flier WM, Skoog J, Schneider JA, Pantoni L, Mok V, Chen CH, Scheltens P. Vascular cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4: 18003.
2. Hase Y, Hoshinaka M, Kato T, et al. *Alzheimer's Dis*. 2013;14(12):247–55.
3. Roman GC. A historical review of the concept of vascular dementia: lessons from the past for the future. *Alzheimer Dis Assoc Dis*. 1999;13 Suppl 3:54–8.
4. Roman GC, Tatemichi TK, Ecklund JT, 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):230–40.
5. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, DeCarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. American Heart Association Stroke Council. Council on Epidemiology and Prevention. Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(9):2622–713.
6. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th ed* (American Psychiatric Association, 2013).
7. Stroobant L, Pasquier F, Roman GC, Wallin A, Sachdev P, Skoog J, WCCCS group, Ben-Shlomo Y, Passmore AP, Love S, Kehoe PG. The Vascular Impairment of Cognition (Vascular Cognitive Impairment) study: epidemiology, mechanisms and management. *Ann Transl Med*. 2014;2(8):80.
8. Scahill CA, Dickerson BC, Bang KS, et al. *Alzheimer's Dis*. 2012;13(12):1024–35.
9. Stroobant L, Black SE, Chen C, DeCarli C, Ecklund JT, Ford GA, et al. Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: Guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimer's Dis*. 2018;14(3):280–92.
10. Toledo JB, Arnold SE, Robble K, Brettschneider J, Xie SX, Grossman M, et al. Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative dis-

11. Pavlovic DM, Pavlovic AM. Demencija – neuropshijatrijski simptomi. *Beograd. Onkolog*. 2014;17(1):1–5.
12. Skoog J. U: Principles and Practice of Geriatric Psychiatry. 3rd ed (Wiley-Blackwell, 2011).
13. Goodman RA, Lochner KA, Thambisetty M, Wang TS, Pomeroy SF, Ling SM. Prevalence of dementia in late life: implications for research and clinical practice. *Alzheimer's Dis*. 2015;16(12):1201–10.
14. Andersson M, Guo X, Björkstén-Hanson A, Liebertrau M, Ostling S, Skoog J. A population-based study on dementia and stroke in 97 year olds. *Age Ageing*. 2012;41(4):529–33.
15. Portegies ML, Wolters FJ, Holman AM, Koudstaal PJ, Iram MA. Prestroke Vascular Pathology and the Risk of Recurrent Stroke and Poststroke Dementia. *Stroke*. 2016;47(8):2119–22.
16. Yang EY, Anisimovska O, Harrison SL, Green E, Price C, Robinson L, Siervo M, Stephan BC. Longitudinal Effect of Stroke on Cognition: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(12):2131–40.
17. Ford E, Greenstein B, Poudyal P, Beamer S, Smith P, Banerjee S, Sachdev M, Rooney P, Cassell J. Predicting dementia from primary care records: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194735.
18. Lin WC, Hu LY, Tsai SJ, Yang AC, Shen CC. Depression and the risk of vascular dementia: a population-based retrospective cohort study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017;32(5):556–63.
19. Pan A, Sun Q, Okereke OI, Rexrode KM, Hu FB. Depression and risk of stroke mortality and mortality: a meta-analysis and systematic review. *JAMA*. 2017;316(11):1207–16.
20. Parson SB, Williams JV, Lavanya DH, Campbell NR, Elavasingam M, Campbell TS. Major depression as a risk factor for high blood pressure: epidemiologic evidence from a national longitudinal study. *Psychosom Med*. 2009;71(3):273–9.
21. Chabriet H, Jouet A, Diehans M, Tourner-Lasserre E, Bousser MG. CADASIL. *Lancet Neurol*. 2009;8(7):643–53.
22. Wong A, Lau AY, Yang J, Wang Z, Liu W, Lam BY, Au L, Shi L, Wang D, Chu WC, Xiong Y, Lo ES, Leung TS, Lam LC, Chan AK, Sze YQ, Leung EY, Wong LK, Mok VC. Neuropsychiatric Symptom Clusters in Stroke and Transient Ischemic Attack by Cognitive Status and Stroke Subtype: Frequency and Relationships with Vascular Risk Factors. *Stroke*. 2016;47(11):1949–56.
23. Bäcklund EL, Hill C, Gabriel ML. Needs, cognition, and therapeutic implications. *JAMA Neurol*. 2016;73(8):908–10.
24. Hejl A, Høgh V, Waldemar G. Potentially reversible conditions in 1000 consecutive memory clinic patients. *J Neural Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(4):390–4.
25. Barker WW, Luis CA, Kushuba A, Luis M, Hanwood DG, Loewenstein D, et al. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002;16(4):12–12.
26. O'Brien JT, Perugianni T, Peasegood B, Norman G, Sawada T, Pantoni L, Bowler JV, et al. The impact of depression on cognitive function in older adults. *Psychol Bull*. 2012;138(2):203–22.
27. Neuroepidemiology Group. Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS)*. *Lancet*. 2001;357(9251):1699–705.
28. Zhao L, Bleschke JM, Shi L, Liu W, Kujth H, Chu WW, Abrigo JM, Lee RK, Leung TW, Lau AK, Bleschke CK, Mok V, Wong A. Strategic infarct location for post-stroke cognitive impairment: a large-scale lesion-symptom mapping study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(6):1772–81.
29. Kalaria RN. The pathology and pathophysiology of vascular dementia. *Neuropathology*. 2017 Dec;19 pii: S0028-3908(17)30827-5.
30. Arvanitakis Z, Capovano AW, Leurgans SE, Buchman AS, Bennett DA, Schneider JA. The Relationship of Cerebral Vessel Pathology to Brain Microinfarcts. *Brain Pathol*. 2017;27(1):77–85.
31. Hase Y, Hoshinaka M, Ihara M, Kalaria RN. White matter degeneration in vascular and other aging-related dementias. *J Neurochem*. 2018;144(5):617–33.
32. Baeza A, Chadrini H. Pathogenesis of white matter changes in cerebral small vessel disease. *Alzheimer's Dis*. 2018;19(1):1–11.
33. Friesen-Lorenz D, Weller B, Kaye J, Mattak N, Dodge HH, Green S, et al. Neuropathologic basis of white matter hyperintensity accumulation with advanced age. *Neurology*. 2013;81(11):767–73.
34. Staekenborg SS, Pijnenburg IA, Lemstra AW, Scheltens P, Van Flier WM. Dementia and Rapid Mortality: Who is at Risk? *Alzheimer's Dis*. 2016;37(1):135–42.
35. Kim JI, Go SM, Seo SM, Kim JH, Moon SY, et al. Survival in Subcortical Vascular Dementia: Predictors and Comparison to Probable Alzheimer's Disease in a Tertiary Memory Clinic Population. *Cereb Cortex*. 2015;25(10):2170–21.
36. Vanjiraj H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors in dementia: a meta-analysis. *Alzheimer's Dis*. 2015;36(1):1–10.
37. De Braijne RF, Bos MJ, Portegies ML, Hoffman A, Franco OH, Koudstaal PJ, Ikram MA. The potential for prevention of dementia across two decades: the prospective population-based Rotterdam Study. *BMC Med*. 2015;13:132.
38. Sattarob C, Beiser AS, Seshadri S. Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *J Engl J Med*. 2016;375(1):93–4.
39. Moll van Charante EP, Richardson M, van Gool WA, Efron-Divnichny A, a Gubler van der Waerden, et al. *Alzheimer's Dis*. 2016;37(8):1046–50.
40. Stefanova E, Petrović A, Semić M, Janjić V, Petrović M, Milošević V, Bakić D, David J, Djordjević S, Miličević, Kadić A, Borčić K. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse: Alchajmerova bolest. *Republika Srbija Ministarstvo zdravstva*. Beograd, 2013.
41. Friedland RP, Nandori S. A modest proposal for a longitudinal study of dementia prevention (with apologies to Jonathan Swift, 1729). *Alzheimer's Dis*. 2013;33(2):313–5.