KOGNITIVNÍ PORUCHY A DEPRESE 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 i deprese jsou u pacientů s cévním onemocněním mozku relativně časté a významným způsobem negativně ovlivňují jejich kvalitu života. Přesto často zůstávají nerozpoznány a neléčeny. Autoři předkládají stručný přehled týkající se výskytu, etiopatogenezy, diagnostiky a léčby těchto poruch.
Klíčová slova: cévní onemocnění mozku, demence, vaskulární kognitivní deficit, post-stroke deprese.
Kľúčové slová MeSH: choroby intrakraniálnych artérií – komplikácie, psychológia; demencia – etiológia, diagnostika, terapia; poruchy kognitívne – etiológia, diagnostika, terapia; príhoda mozgová cievna, náhla – komplikácie, psychológia; depresia – etiológia, diagnostika, terapia.

Neurol. prax, 2006; 4: 194–197

Dramatickými důsledky cévních mozkových příhod jsou především poruchy motoriky a řeči. Stále více pozornosti je však v posledních 15 letech věnováno i kognitivním poruchám a poruchám nálady.

1. Kognitivní poruchy u pacientů s cévními mozkovými příhodami

Od roku 1995 Hachinski a řada dalších autorů prosazují termín ***„vaskulární kognitivní deficit“*** (vascular cognitive impairment, VCI) (9). Tento název nejlépe vystihuje skutečnost, že 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 nesplňují obecná kritéria demence. Nejen díky tomuto novému konceptu je 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 pětiletý 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 mellitus, nediagnostikovaná či špatně léčená arteriální hypertenze, hypercholesterolémie, 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*** (onemocnění malých či velkých tepen, kardioembolizace, difúzní hypoxie) a ***hemoragické*** (např. amyloidní angiopatie).

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 agnózii s poruchou orientace v prostoru a konstrukční apraxii. Při lézi gyrus angularis se vyskytuje, často inkompletní, Gerstmannův syndrom (agnózie prstů, porucha rozeznání pravé a levé strany, agrafie a akalkulie). K těžké poruše mnestických funkcí může vést i uzávěr perforujících arterií, které zásobují talamus (tzv. talamická demence).

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

Subkortikální vaskulární demence vzniká na podkladě postižení arteriol v subkortikální oblasti. Typický je chronický průběh s pozvolným zhoršováním a fluktuacemi. Léze na CT či MR mívají podobu vícečetných lakunárních infarktů a/nebo poškození bílé hmoty (white matter lesion – WML). Klinicky se manifestuje především poruchou exekutivních schopností, poruchami výbavnosti a zpomalením psychomotorického tempa. V objektivním nálezu je častý kvadrupyramidový syndrom, pseudobulbární syndrom, poruchy chůze, inkontinence apod. Do této skupiny lze zařadit i autozomálně dominantně dědičnou angiopatii *CADASIL* (cerebral autosomal

Tabulka 1. Klasifikace vaskulárních demencí

Lokalizace	Etiologie	Průběh
Kortikální • strategicky umístěný izolovaný infarkt • vícečetné teritoriální infarkty Subkortikální • vícečetné lakunární infakrty • postižení bílé hmoty (White Matter lesion) Kombinace kortikálních a subkortikální lézí	Ischemické Hemoragické	Akutní (do 3 měsíců po iktu) Subakutní a chronické

Tabulka 2. Príklady 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
Vizuo-spaciální a konstrukčně-praktické schopnosti	Rey-Osterriethova figura, Clock Test, Kostky a Skládanky 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

Tabulka 3. Diagnostická kritéria NINDS-AIREN

I. pravděpodobná
- demence + cévní onemocnění mozku + jejich vzájemná souvislost

II. možná
- kognitivní syndrom + objektivní nález, 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

dominant arteriopathy with subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy). Na MR dominuje postižení bílé hmoty se subkortikálními infarkty v typických lokalizacích, klinicky je onemocnění charakterizováno opakovanými cévními příhodami v mladém věku, psychiatrickou symptomatologií vč. progredující deteriorací 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. Bez použití dalších testů má však jen malou výpovědní hodnotu o charakteru kognitivního deficitu. Při specializovaném vyšetření je třeba brát v potaz aktuální možnosti pacienta, myslet na zvýšenou unavitelnost kognitivně alterovaných pacientů a tomu přizpůsobit dobu testování i výběr testů (tabulka 2). Bližší popis níže uvedených testů přesahuje rámec 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 Internationale pour la Recherche et l´Enseignment en Neurosciences) (15). 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. 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 potvrzené zobrazovacími metodami (vícečetné teritoriální infarkty nebo hemoragie, strategicky lokalizovaný ojedinělý infarkt, extenzívní 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 rozpoznané mozkové příhodě, náhlá deteriorace kognitivních funkcí nebo stupňovitá progrese 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 (17).

Při tvorbě diagnostických kritérií se původně vycházelo z modelu kognitivních změn u Alzheimerovy nemoci s dominantním poškozením hippokampu a tedy paměti. Cévní onemocnění však může vést k rozsáhlým defektům kognitivních funkcí a paměť přitom může zůstat intaktní. Mnozí autoři upozorňují na potřebu vytvoření nových kritérií. Ma 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 (viz např. diagnostická kritéria pro subkortikální ischemické postižení navržená Erkinjunttim) (5).

Terapie

Vaskulární kognitivní deficit je především v časných stadiích 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, doplněná o důslednou terapii všech vaskulárních rizikových faktorů (statiny, ACE inhibitory atd.).

Recentní studie prokázaly rovněž efekt terapie symptomatické, konkrétně inhibitorů cholinesteráz (donepezil, galantamin, rivastigmin) a antagonisty NMDA receptorů memantinu (3, 6, 12, 14). Zatím však u nás nejsou v této indikaci hrazeny pojišťovnou. Zpomalují progresi kognitivního deficitu, pozitivně působí na behaviorální a psychologické symptomy při demenci (deprese, anxieta atd.) a na vykonávání běžných denních aktivit. Účinek dalších léků (např. hojně podávaných nootropik, extraktů z ginkgo biloba) nebyl studiemi přesvědčivě prokázán, nicméně ho nelze vyloučit. Nesmíme zapomenout ani na léčbu případné deprese pomocí preparátů ze skupiny SSRI (antidepresiva III. generace) (viz dále).

Své místo mají také dietní opatření, doporučuje se strava bohatá na ryby, mořské plody, zeleninu,

Tabulka 4. 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

Tabulka 5. Hlavní příznaky deprese dle MKN

- zhoršená nálada po většinu dne (subjektivně sdělovaná či pozorovaná okolím),
- snížený zájem či potěšení v různých činnostech
- hmotnostní úbytek
- nespavost nebo naopak nadměrná denní spavost
- únava či ztráta energie
- pocit zbytečnosti
- nepřiměřené pocity viny
- snížená schopnost myslet a soustředit se
- vracející se myšlenky na smrt, sebevražedné myšlenky nebo dokonce sebevražedné pokusy

Tabulka 6. přehled diagnostických škál	
Subjektivní hodnocení	Beck Depression Inventory – BDI Zung Self-Rating Depression Scale – SDS
Objektivní hodnocení	Hamilton Depression Rating Scale – HAMD Montgomery-Asberg Depression Rating Scale – MADRS Geriatric depression scale – GDS

citrusové plody a olivový olej, dále strava s vysokým obsahem kyseliny listové, vitamínů B_6 a B_{12} a antioxidantů.

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

2. Deprese u pacientů s cévními mozkovými příhodami

Deprese je nejčastější poruchou nálady u pacientů s cévním onemocněním mozku. Odhaduje se, že jí trpí až 60 % pacientů po cévní mozkové příhodě. Deprese vzniklá 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 anxietou (25–50 %); vyskytují se buď v rámci deprese nebo izolovaně.

PSD je v současnosti věnována velká pozornost, neboť významně ovlivňuje kvalitu života pacientů po mozkové příhodě. Dochází k negativnímu ovlivnění postoje k rehabilitaci, prodloužení doby hospitalizace, opožděnému návratu do zaměstnání nebo do běžného života. PSD je navíc po určitém časovém období nezřídka asociována s těžším kognitivním deficitem (11).

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 (viz tabulka 4) (18). Potvrzením správné diagnózy je pak úprava kognitivních funkcí při úspěšné terapii deprese.

I přes tyto významné skutečnosti zůstává PSD často nerozpoznána a neléčena. Odhaduje se, že správně diagnostikována je asi jen u 20 % pacientů a pouze 10 % je adekvátně léčeno. Jednou z příčin neadekvátní léčby je kromě nerozpoznání diagnózy také obava z nežádoucích účinků léků a jejich interakcí u starších pacientů. Navíc deprese je často chápána pouze jako přirozená reakce na cévní příhodu a nikoliv jako samostatné onemocnění.

Patogeneze PSD

V zásadě proti sobě stojí dvě koncepce patogeneze PSD (1). ***Psychologický koncept*** předpokládá, že deprese vzniká jako reakce na vlastní onemocnění, které je spojeno nezřídka s invalidizací. Pro tuto koncepci hovoří i fakt, že obdobně se deprese vyskytují např. u kardiovaskulárních a nádorových onemocnění. ***Organický koncept*** zdůrazňuje efekt postižení mozkových struktur a ovlivnění nejrůznějších neurotransmiterů (zejména serotoninu a katecholaminů). Tomu nasvědčuje skutečnost, že nebyla zjištěna jasná souvislost mezi tíží neurologického deficitu a přítomností deprese a dále, že deprese se častěji vyskytuje u pacientů s klinicky němými ischemickými lézemi (detekované pomocí CT nebo MR) než u pacientů bez těchto lézí (8). Organický koncept zdůrazňuje význam postižení určitých anatomických struktur. Bylo provedeno několik studií se snahou korelovat lokalizaci léze se vznikem deprese. Dle některých autorů hraje důležitější roli léze levé hemisféry, zejména v prefrontální oblasti, jiní autoři existenci klinicko-topografické korelace popírají.

Nezbývá než konstatovat, že otázka patogeneze není v současné době uspokojivě vyřešena. Nelze vyloučit, že PSD je ve skutečnosti spíše syndrom – u části pacientů je příčina organická, u některých reaktivní a u ostatních se oba faktory kombinují. Klasifikace MKN 10 hovoří pouze o depresivní epizodě (lehké, středně těžké a těžké s nebo bez psychotických příznaků).

Klinická diagnostika

Variabilita v udávané incidenci PSD (20–70 %) je dána řadou faktorů. Je ovlivněna výběrem pacientů, latencí, s jakou je diagnóza od vzniku CMP stanovena a použitím různých diagnostických kriterií. U pacientů po mozkové příhodě může být diagnostika deprese navíc komplikována neurologickým deficitem, a to především fatickou poruchou. Vyřazení těchto pacientů z řady studií samozřejmě limituje hodnocení statistických dat týkajících se prevalence PSD.

Hlavní příznaky deprese dle klasifikace MKN 10 jsou shrnuty v tabulce. Podmínkou je, že tyto příznaky nejsou důsledkem přímého působení nějaké látky (léky, drogy) nebo medicínského stavu (např. hypofunkce štítné žlázy) a nelze je ani připisovat zármutku (např. ze ztráty blízké osoby apod.).

Základem diagnostiky je strukturovaný rozhovor (včetně objektivní anamnézy od příbuzných) s využitím škál, které umožňují kvantitativní hodnocení deprese a sledování průběhu onemocnění v čase. Pokud není možné depresi ani po vyšetření psychologem jednoznačně potvrdit nebo vyvrátit, je vždy indikován terapeutický pokus s antidepresivy.

Terapie

Výsledky studií (19) naznačují, že u menší části pacientů s PSD dochází ke spontánní remisi, i když nejsou léčeni (toto platí především pro deprese vzniklé v prvních 6 týdnech po cévní příhodě). U ostatních může včasné a účinné terapeutické ovlivnění PSD významným způsobem pozitivně ovlivnit průběh rekonvalescence.

Podávání tricyklického antidepresiva ***nortriptylinu a trazodonu*** (antidepresivum III. generace sku-

piny SARI – serotonin antagonist reuptake inhibitor) bylo zatíženo řadou nežádoucích účinků.

Studie s tetracyklickým antidepresivem ***mianserinem*** nezjistila rozdíl v prevalenci deprese v aktivně léčené a placebové skupině, léčba rovněž neměla vliv na výsledný neurologický stav pacientů.

Ve studii se selektivním inhibitorem zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) ***citalopramem*** v dávce 10–40 mg/den došlo v aktivně léčené skupině k dvojnásobnému poklesu skóre Hamiltonovy škály oproti placebu (2). Obdobný pozitivní efekt byl zjištěn i u ***fluoxetinu*** (SSRI) v dávce 20 mg (20).

Od roku 2001 probíhá studie PreDIS (Prevention of Depression after Ischemic Stroke), která má za úkol zjistit efektivitu časné aplikace ***sertralinu*** (SSRI) v prevenci PSD. Do studie budou zařazeni pacienti do 3 dnů od vzniku mozkového infarktu, srovnáván bude účinek sertralinu proti placebu po dobu 6 měsíců.

Z dalších terapeutických možností jsou to ***elektrokonvulzivní terapie (ECT) a repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS)***. Literární údaje o použití těchto metod v terapii PSD jsou však zatím velmi chudé. Zkoušeny jsou především u refrakterních, farmakorezistentních depresí; nejedná se o terapii první volby. Ze studie z r. 1986 vyplývá, že ECT by mohla být bezpečnou a účinnou léčbou (13). Ve studii publikované v roce 2004 byl pomocí rTMS stimulován prefrontální kortex vlevo. Ve srovnání s placebem došlo k redukci depresivní symptomatologie (10). RTMS byla zkoušena též u pacientů s vaskulárním kognitivním deficitem k ovlivnění kognitivních funkcí (16).

Základem terapie PSD jsou tedy preparáty ze skupiny SSRI. Na úrovni neuronů CNS inhibují zpětné vychytávání serotoninu do nervových zakončení a tím zvyšují v synaptické štěrbině množství serotoninu, který působí na postsynaptické receptory. Nevykazují žádnou nebo jen velmi malou afinitu vůči cholinergním, histaminergním a různým adrenergním a dopaminergním receptorům. Antidepresivní účinek je možno očekávat teprve po 10–20denním podávání. Nejčastěji podáváme fluoxetin, citalopram a sertralin, obvyklá dávka pro dospělé a starší pacienty je 20–60 mg denně (u sertralinu 50–200 mg), počáteční doporučená dávka 20 mg denně (u sertralinu 50 mg). Pokud po 3 týdnech pacient neodpovídá na léčbu, je možné zvážit zvýšení dávky. Antidepresivní léčba by měla trvat nejméně 6 měsíců.

Nedílnou součástí léčby PSD je kromě farmakoterapie také psychoterapie a časná a intenzivní rehabilitace.

MUDr. David Goldemund
1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 00 Brno
e-mail: david.goldemund@fnusa.cz

Literatura

1. Andersen G. Post-stroke depression and pathological crying: clinical aspects and new pharmacological approaches. Aphasiology 1997; 7 (11): 651–664.
2. Andersen G, Vestergaad K, Lauritzen L. Effektive treatment od poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke 1994; 25: 1099–1104.
3. Black S, Roman GC, Geldmacher DS et al. Donepezil 307 Vascular Dementia Study Group. 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): 2323–30.
4. Clarke PJ, Marshall VW, Ryff CD, Rosenthal CJ. Well-being in Canadian seniors: findings from the Canadian Study of Health and Aging. Can J Aging 2000; 19: 139–159.
5. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens P, Rockwood K, Roman GC, Chui H, Desmond DW. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. J Neural Transm 2000; 59 (Suppl): 23–30.
6. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. Lancet 2002; 359 (9314): 1283–90.
7. Folstein MF, Folstein SE, McHigh PR. „Mini-Mental State." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975; 12: 189–198.
8. Fujikawa T, Yamawaki S, Touhouda Y. Incidence of silent cerebral infarktion in patients with major depression. Stroke 1993; 24: 1631–1634.
9. Hachinski VC. Vascular dementia: a radical redefinition. Dementia 1994; 5: 130–132.
10. Jorge RE, Robinson RG, Tateno A, Narushima K, Acion L, Moser D, Arndt S, Chemerinski E. Repetitive transcranial magnetic stimulation as treatment of poststroke depression: a preliminary study. Biol Psychiatry 2004; 55 (4): 398–405.
11. Kauhanen M, Korpelainen JT, Hiltunen P, Brusin E, Mononen H, Maatta R, Nieminen P, Sotaniemi KA, Myllyla VV. Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits. Stroke 1998; 29 (11): 2311–7.
12. Moretti R, Torre P, Antonello RM 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): 265–72.
13. Murray GB, Shea V, Conn DK. Electroconvulsive therapy for poststroke depression. J Clin Psychiatry. 1986; 47 (5): 258–60.
14. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffler A, Mobius HJ, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM300). Stroke 2002; 33 (7): 1834–9.
15. Pohjasvaara T, Mantyla R, Ylikoski R 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): 2952–7.
16. Rektorova I, Megova S, Bares M, Rektor I. Cognitive functioning after repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cerebrovascular disease without dementia: a pilot study of seven patients. J Neurol Sci 2005; 15: 229–230, 157–61.
17. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop held at the National Institutes of Health, Bethesda, Md, April 19–21, 1991. Neurology 1993; 43: 250–260.
18. Smolík P. Duševní a behaviorální poruchy. Praha: Maxdorf Jesenius 2002. 506 s.
19. Starkstein SE, Robinson RG, Price TR. Comparison of spontaneously recovered versus nonrecovered patients with poststroke depression. J Clin Psychiatry 1989; 50 (Suppl): 18–26.
20. Wiart L, Petit H, Joseph PA, Mazaux JM, Barat M. Fluoxetine in early poststroke depression: a double-blind placebo-controlled study. Stroke 2000; 31 (8): 1829–32.