

# Благо когнитивно оштећење

Драган М. Павловић, Александра М. Павловић

Институт за неурологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

## КРАТАК САДРЖАЈ

Благо когнитивно оштећење (енгл. *mild cognitive impairment – MCI*) је синдром који покрива подручје између нормалног старења и деменције. Дели се на амнестички и неамнестички тип, који могу имати подтипове са захваћеношћу једног когнитивног домена или више њих. Преваленција *MCI* зависи од критеријума и популације, а у распону је од 0,1% до 42% особа старијег животног доба. Основна разлика у односу на деменцију је блажи степен когнитивног оштећења уз очуваност свакодневног функционисања. Од виших когнитивних функција најчешће су захваћени памћење, егзекутивне функције, говор, визуелноспацијалне функције и пажња. Такође се јављају депресија, апатија или психомоторна агитација и знаци психозе. Узроци *MCI* су разни, а могу се поделити на неуродегенеративне, васкуларне, психијатријске, интернистичке, неуролошке, трауматске и јатрогене. Код особа с амнестичким *MCI* повећан је ризик од развоја Алцхајмерове болести, док се код особа с једним захваћеним когнитивним немеморијским доменом често развија фронтотемпорални тип деменције. Код неких оне прогредирају и у друге типове деменција, нарочито васкуларне. Међутим, код неких болесника дуго траје стационаран ток, док се код неких стање побољша или чак нормализује. Свака сумња на *MCI* захтева детаљно клиничко испитивање, утврђивање етиологије, лабораторијске анализе, примену метода неуровизуелизације и евентуално детаљно неуропсихолошко испитивање. Засада још не постоје терапије које би поправиле когницију у *MCI* или одложиле конверзију у деменцију. Отклањање узрока који се могу излечити, примена поступака превенције и контрола фактора ризика јесу разумна мера у недостатку специфичне терапије.

**Кључне речи:** благо когнитивно оштећење; фактори ризика; више когнитивне функције

## УВОД

Благо когнитивно оштећење је релативно скорашињи концепт којим се покушава премостити „јаз” између нормалног старења и деменције [1]. На тај начин могу се открити особе код којих је повећан ризик за даље слабљење когнитивних функција а код којих би се могле применити мере превенције. Кроз историју је коришћен велики број термина да опише овај клинички ентитет, при чему је свака дефиниција била унеколико различита. Ранији концепти обухватају: бенигну старачку заборавност (енгл. *benign senescent forgetfulness – BSF*) [2], благо когнитивно оштећење (енгл. *mild cognitive impairment – MCI*) [3], поремећај памћења у вези са старашћу (енгл. *age-associated memory impairment – AAMI*) [4], когнитивни пад у вези са старашћу (енгл. *aging-associated cognitive decline – AACD*) [5], који пружа широк избор могућих недостатака, а не само памћења, затим благи когнитивни поремећај (енгл. *mild cognitive disorder – MCD*) [6] из Десете ревизије Међународне класификације болести Светске здравствене организације (*ICD-10*) са четири главна критеријума (физичке и когнитивне промене, објективно потврђена когнитивна промена и изостанак друге инкомпатибилне дијагнозе), затим когнитивни пад повезан са старашћу (енгл. *age-related cognitive decline – ARCD*) [7] према критеријумима *DSM-IV* и когнитивно оштећен, недементан (енгл. *cognitively impaired, not demented – CIND*) [8], где је реч о прелазном облику према деменцији, когнитивно и према функционалном стању. Многе дефиниције ових стања нису узимале у обзир специфичности старијег животног доба и разноврсности испољавања слабљења когнитивних функција.

## ДЕФИНИЦИЈА

Данас је преовладао термин „благо когнитивно оштећење” (енгл. *mild cognitive impairment – MCI*), чије су основне одлике приказане у табели 1 [9]. Овај ентитет означава сметње памћења у старости које одступају од уобичајеног, али још не достижу степен деменције и не ремете функционисање у свакодневном животу. Неуропсихолошки испади могу да се докажу испитивањем, а нису само субјективне жалбе [10]. Главна разлика између *MCI* и деменције јесте у томе што су у *MCI* очуване активности свакодневног живота, а когнитивно слабљење је блажег степена. Посебан значај *MCI* је могућност раног откривања когнитивног оштећења и спречавање или бар успоравање на-

**Табела 1.** Одлике благог когнитивног оштећења [9, 12]  
**Table 1.** Characteristics of mild cognitive impairment [9, 12]

1	Тешкоће памћења које је уочио сам болесник или чланови његове породице, или су запажене током прегледа и испитивања менталног стања Memory complaint by the patient or expressed by family members to his doctor or observed during the examination or mental status assessment
2	Нормално функционисање у свакодневном животу Intact activities of daily living
3	Очувано опште когнитивно функционисање Preserved general cognitive function
4	Објективне измене памћења и других области когнитивног функционисања са слабљењем више од једне стандардне девијације испод просека за дато животно доба Objective impairment of memory and other areas of cognitive function with a decrease of more than one standard deviation below the mean for the age
5	Бодовни систем за клиничку деменцију [13] – 0,5 Clinical Dementia Rating Score [13] – 0.5
6	Без знакова деменције Not demented

станка деменције [11]. Показало се да је код особа са *MCI* висок ризик од оболевања од Алцхајмерове болести (АБ), која је и најчешћи вид деменције. После 18 месеци АБ се развија код 24% болесника, после 36 месеци код 46%, а после 54 месеца код 55% оболелих [9]. Постоји и знатан број особа код којих се не развија АБ, тако да се *MCI* не може сматрати искључиво почетним обликом АБ.

Каснија истраживања су показала да се АБ не развија код свих особа са *MCI*, већ се могу јавити и други облици деменција, где сметње памћења нису рани догађај, већ испади у другим когнитивним доменама [11]. Тако је дошло до поделе на амнестички и неамнестички тип *MCI*.

## ДИЈАГНОЗА И КЛАСИФИКАЦИЈА

Постављање дијагнозе *MCI* почиње од субјективних жалби особе или запажања њене околине о слабљењу њених когнитивних функција. Клиничар треба да узме исцрпну аутоanamнезу и хетероanamнезу и прегледа такву особу. Потребно је да се утврде ток болести и постојање објективних испада виших кортикалних функција путем неуробихевиоралне процене [14] и евентуалних неуролошких и психијатријских поремећаја. Међу најчешће коришћеним тестовима су тзв. *Mini Mental State Examination (MMSE)*, тест цртања сата (енгл. *Clock Drawing Test*) и тестови фронталних функција [15].

Уколико се утврди слабљење когнитивних функција које није нормално за дато старосно доба, нити је довољно изражено да би представљало деменцију с нормалним свакодневним функционалним активностима, поставља се дијагноза *MCI*. Следи разврставање *MCI* према постојању поремећаја памћења на амнестички или неамнестички *MCI*. Амнестички *MCI* се даље дели на подврсту са искључиво сметњама памћења и подврсту са већим бројем погођених когнитивних домена (нпр. памћење и говор, егзекутивне функције, визуелноспацијалне функције и др.). Слично се дели и неамнестички тип: на подврсту с једним погођеним доменом (нпр. говор, егзекутивне функције, визуелноспацијалне функције и др.) и подврсту са већим бројем погођених когнитивних домена [11].

Следећи корак у дијагностичком поступку је утврђивање порекла когнитивног оштећења на основу података клиничког испитивања и допунских тестова. Најчешћи узроци су дегенеративни, васкуларни, психијатријски и интернестички. Значајан број узрока се делимично може излечити. Као обавезне лабораторијске анализе препоручују се испитивање тиреоидне функције, одређивање нивоа витамина Б12 и фолне киселине у крви, крвна слика и рутинска биохемијска анализа, а по могућству и примена метода визуелизације мозга (компјутеризована томографија или магнетна резонанција).

Амнестички типови *MCI* углавном представљају почетну фазу АБ, а неамнестички типови почетну фронтотемпоралну деменцију (чешће захваћен један

домен, нпр. егзекутивне функције, понашање или говор) или деменцију са Левијевим телима (чешће захваћено неколико домена). И амнестички и неамнестички тип са више захваћених области често су васкуларне етиологије.

Однос депресије и *MCI* је реципрочан. Депресија је најчешће праћена амнестичким *MCI* с једном захваћеном вишом когнитивном функцијом или више њих. Учесталост депресије у АБ и *MCI* се процењује на 25% [15]. Дакле, депресија се јавља као реакција на слабљење когнитивне функције, као доприносилац фактор или као главни неуротоксични агенс. Постоји неколико скала депресије које се користе у дијагностичке сврхе [1].

С развојем нових терапијских могућности рано постављање дијагнозе *MCI* постаће од кључног значаја, па је неопходан развој што прецизнијих неуропсихолошких метода испитивања [16]. Користе се тестови за процену свих виших когнитивних функција и упитници за чланове породице за когнитивне и неуропсихијатријске домене. Као значајно слабљење узима се вредност од 1,5 стандардне девијације испод граничне вредности нормале према нормама за дату популацију. Овај приступ није увек најбољи, јер не узима у обзир преморбидне интелектуалне капацитете конкретне особе. Не постоји консензус о томе која би комбинација неуропсихолошких тестова била оптимална за *MCI*. Сувише лаки тестови немају довољну осетљивост (тзв. ефекат плафона), док сувише тешки тестови не могу добро да послуже у посматрању напредовања болести (тзв. ефекат пода) [16]. Примена детаљног неуропсихолошког прегледа данас још није обавезна, јер се дијагноза *MCI* поставља углавном на основу клиничке процене.

## ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Преваленција *MCI* међу особама старијим од 60 година у Финској је 5,3% [17]. Међу особама старим између 90 и 100 година у Рочестеру, у Минесоти, преваленција амнестичког *MCI* је 11,7% [18]. У Италији је учесталост *MCI* код особа старијих од 65 година 7,7% [19]. Преваленција се повећава са старењем, а виша је код особа нижег образовања. Иако је у већини случајева реч о уводном стадијуму деменције, код око једне трећине ових особа не развије се деменција [19]. Примећено је да код неких болесника са *MCI* стање не прогредира у деменцију, већ се или одржава дуже на истом нивоу, или се у мањем броју случајева когнитивно функционисање нормализује [10]. Један од основних проблема епидемиологије *MCI* је велики број дефиниција и концепата прелазног стања између нормале и деменције старијих особа. Резултати студије која је обухватила велики број испитаника у Великој Британији су показали да је преваленција *MCI* код особа старијег животног доба у распону од 0,1% до 42%, у зависности од примењених критеријума [20].

У француској студији релативна учесталост појединих типова *MCI* била је следећа: амнестички – један

домен 21,2%, амнестички – више домена 52,3%, неамнестички – један домен 21,8% и неамнестички – више домена 4,7% [21]. Истраживање у Аргентини је забележило учесталост *MCI* од 13,6% међу особама старијим од 65 година, од чега 9,1% с амнестичким типом, а 4,5% са захваћеношћу неколико домена [22]. У Сједињеним Америчким Државама преваленција *MCI* је процењена на 22,2% код особа старијих од 70 година [23]. Годишње код 12% особа са *MCI* ово оштећење се развије у деменцију, и то нешто више код жена него код мушкараца.

Последњих година се као посебан ентитет често наводи васкуларно когнитивно оштећење. Примећено је да код многих особа после цереброваскуларног инсульта настаје когнитивно оштећење, било васкуларна деменција (21,3%), или васкуларни *MCI* (36,7%) [24]. Овај поремећај је утолико чешћи уколико су особе старије и запремина оштећеног ткива већа.

Велика популациона студија у САД је указала на постојање неколико етиолошких подтипова *MCI*: продромалну АБ (34,2%), интернистичке болести (23,9%), мождани удар (15,5%), васкуларни *MCI* (10,1%), депресију и друге психијатријске поремећаје (5,1%), неуролошке болести (5,2%), амнестички *MCI* (2,8%), злоупотребу алкохола (1,7%) и базично слабе интелектуалне способности (1,4%) [23].

## КЛИНИЧКА СЛИКА

Читав развој концепта *MCI* се у почетку заснивао на појавама сметњи у скорашњем памћењу. Наредна испитивања су показала да многе особе с овим поремећајима немају амнестичке сметње, већ један испад других когнитивних домена или више испада (егзекутивне функције, говор, визуелноспацијалне функције, пажња итд.). Тако је и настала актуелна класификација *MCI* на амнестички и неамнестички тип, а сваки од њих још на по два подтипа – с једним захваћеним доменом и са више њих. Обим и број захваћених области умногоме зависи и од примењених мерних инструмената [25]. Као значајно слабљење когнитивних функција узима се вредност од 1,5 стандардне девијације у односу на одговарајуће норме. Са суптилнијим дијагностичким средствима код многих болесника с амнестичким типом *MCI* могуће је, осим повремених сметњи памћења, открити и разне аспекте поремећаја егзекутивних функција, као што су инхибиција одговора, ментална ригидност и друго [26]. Јављају се и тешкоће у налажењу речи, опадање пажње, нарочито током конверзације, и дезоријентација у простору код изостанка сензорних поремећаја.

Некада се прегледом могу препознати и знаци обољења тиреоиде, недостатка витамина Б12 или неуросифилиса, што је терапијски значајно. Увек је потребно искључити заступљеност других стања, као што су депресија, метаболичке и ендокрине болести, дејство лекова и дрога, мождане инфекције, повреде мозга, поремећаји спавања и хронични стрес [1, 27].

Истраживања су показала да се, осим неуропсихолошких појава, код особа са *MCI* испољава и низ неуроп-

сихијатријских поремећаја, као што су депресија (7,5%), агресија (10%), психомоторна агитација (38%), сумануте идеје (14%) и халуцинације (4%) [28]. Учесталост неуропсихијатријских симптома код болесника са *MCI* је 35-70% [29]. Највећи предиктивни значај за прелазак из *MCI* у деменцију имају депресија и апатија [30].

## УЗРОЦИ, ФАКТОРИ РИЗИКА И ПРЕВЕНЦИЈА

Узроци *MCI* су различити, а код истог болесника може се јавити и неколико њих. Као најчешћа група могу се издвојити неуродегенеративни узроци, односно болести које се у свом развоју у једној фази испољавају као *MCI*. То су: Алцхајмерова болест (АБ), деменција са Левијевим телима и фронтотемпоралне деменције. Друга група узрока су цереброваскуларне болести. Оне не само да независно доводе до васкуларног типа *MCI*, односно васкуларне деменције, већ су веома често заступљене и код особа с неуродегенеративним болестима и доприносе когнитивном слабљењу. Психијатријски ентитети, пре свега депресија, могу да изазову когнитивне сметње. Четврти узрок су различита оштећења мозга, најчешће услед повреде.

Постоје и јатрогени узроци. Велики број лекова, који се чак врло често примењују, имају антихолинергична својства (антиеметици, антиспазмодици, бронходилататори, антиаритмици, антихистаминици, аналгетици, антихипертензивни, антипаркинсонци, кортикостероиди, миорелаксанти, антиулцерозни лекови, многе психотропне супстанце итд.) или празне депое катехоламина (цинаризин, флуниризин, метилдопа итд.) и доводе до *MCI* јатрогено; стога је неопходно код сваког болесника обуставити примену ових супстанци [1, 31]. Код болесника који примају антихолинергике развијају се сметње памћења (одложено присећање), пажње, праксије и смањење психомоторне брзине, а они који употребљавају супстанце које празне депое катехоламина пате од депресије, деменције и паркинсонизма [1, 32].

Заједнички фактори ризика за *MCI* и деменције су хипотиреоидизам, анемија, апнеа у сну, шећерна болест, хиперхолестеролемија, депресија, хипертензија и недостатак појединих витамина [33]. За настајање амнестичког *MCI* значајни су и низак ниво физичке, менталне и социјалне активности и нижи ниво образовања. Особе са алелом *APOE* епсилон-4 имају повећан ризик да оболе од АБ. Такође се истиче оксидативни стрес као фактор у развоју дегенеративних и васкуларних болести. Испитивања преминулих особа с амнестичким *MCI* су показала повећану липидну пероксидацију и оксидацију протеина, ДНК и РНК у различитим деловима мозга, нарочито у цитоплазми неурона [34]. Ово доприноси релативно мали антиоксидантни капацитети мозга у односу на друге органе и ткива. Последице дејства оксидативног стреса доводе до измене функција неурона, па чак и њиховог оштећења. Претпоставља се да код особа с амнестичким *MCI* постоје и смањење холинергичне трансмисије које потиче од *nucleus basalis Meynert* и раз-

вој неурофибриларне клубади у неуронима и депозита амилоида бета ванһелијски у мезијалном темпоралном режњу [10].

Код особа са дијабетес мелитусом тип 2 повећан је ризик од настанка *MCI* [35]. Сматра се да су механизми најмање двојаки: хиперинсулинемија са компетицијом с амилоидом бета за инсулин-деградирајући ензим, који је заједнички за оба супстрата, с повећаном концентрацијом амилоида бета, и стварање производа узнапредовале гликозилације, који везујући се за протеине мењају њихова нормална својства. Други доказани фактор ризика за настајање *MCI* је артеријска хипертензија [36]. Корелација је јача за неамнестички тип у односу на укупни *MCI*, а не постоји за амнестички тип. Највећи утицај се испољава на егзекутивне функције, а мање на памћење и говор. Артеријска хипертензија је важан потенцијални циљ превентивног деловања у фази пре настајања когнитивних сметњи. Утицај начина исхране, медитеранске дијете, унос витамина Е, Б6, Б12, фолне киселине, незасићених масних киселина и рибе, како у настајању АБ, тако и *MCI*, није још на одговарајући начин разјашњен [35]. Учесталост гастричне инфекције с *Helicobacter pylori* је значајно већа код особа са *MCI* него код здравих испитаника, при чему је и ниво хомоцистеина код особа са *MCI* био већи, што се сматра и узроком слабљења когнитивне функције преко механизма атрофичног гастритиса [37].

Незаобилазне промене у старости су хиперинтензне васкуларне промене, које се уочавају на налазу магнетне резонанције мозга. Установљено је да су супкортикални хиперинтензитети заступљени код 92,6% болесника са *MCI*, и то перивентрикуларно код 80,6%, а у лобарној белој маси код 83,5% испитаника [21]. Промене у белој маси су повезане с израженијим поремећајем егзекутивних функција. Резултати лонгитудиналних студија које су обухватиле особе старијег животног доба су показали да се већ код здравих испитаника код којих се развио *MCI* на налазу магнетне резонанције мозга може уочити смањење запремине сиве масе у антеромедијалним деловима темпоралних режњева обострано и у левом *gyrus angularis* [38]. Неамнестички *MCI* с једним захваћеним когнитивним доменом се одликује већом фреквенцијом исхемијске болести срца и пролазних исхемијских напада (*TIA*), већим Хачински исхемијским скором и већом учесталошћу лезија беле масе мозга на магнетној резонанцији у поређењу с амнестичким *MCI* [39]. *MCI* са неколико доменима има слична обележја као амнестички *MCI*, сем веће учесталости *TIA* и можданог удара [39].

## ТОК БОЛЕСТИ

Амнестички *MCI* се развија у АБ код 10-15% болесника годишње [10], за разлику од опште популације, где је годишња инциденција 1-2% [11]. Аполипопротеин *E-ε4* (*ApoE4*) алел (монозиготни и дизиготни носιοци) представља ризик од напредовања *MCI* у АБ [40]. Код особа с тежим амнестичким поремећајем и оних

са неколико захваћених домена *MCI* се брже развија у АБ. Атрофија хипокампуса на налазу магнетне резонанције мозга корелира са напредовањем амнестичког *MCI* у АБ [41].

У последње време се користе два маркера за визуелизацију фибриларних неуритичних плакова – *Pittsburgh Compound B* и *FDDNP* за неуритичне плакове и неурофибриларну клубад [11]. Цереброспинална течност показује ниже нивое амилоида бета и више нивое тау-протеина код особа код којих је већа вероватноћа преласка *MCI* у АБ [42]. Тау-протеин у цереброспиналној течности је показатељ оштећења неурона. Код болесника с овим обољењем АБ је вероватно у почетној фази. Код особа са *MCI* ниво амилоида бета је повишен, што вероватно указује на повећано стварање и токсични ефекат на синапсе. Са даљим развојем болести амилоид бета се таложи, те га има мање у цереброспиналној течности. У њој је откривен повишен ниво активности бета-секретазе (енгл. *beta-site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1* – *BACE1*), ензима који је одговоран за стварање амилоида бета, који је у вези са настанком АБ [43]. Раније је повишена активност *BACE1* забележена код болесника са АБ. Овакав налаз би означавао повећану спремност *MCI* за конверзију у АБ. Неопходно би било испитати и подврсте *MCI*, како би се добио увид у евентуално различиту стопу конверзије по подврстама. Неуродегенеративни процеси доводе до повећаног запаљења у мозгу, што може да утиче на повећану активност бета-секретазе и стварање амилоида бета. Засада нема поузданих доказа о томе да антиинфламаторни лекови делују профилактички на настанак *MCI* и конверзију у АБ.

Неуропатолошко испитивање болесника умрлих у фази амнестичког *MCI* открива неурофибриларну клубад у хипокампусима и амилоидне плакове у неокортексу, али они не задовољавају критеријуме за АБ [44]. Међутим, даљи развој ових промена свакако води у правцу развоја АБ. Стопа смртности је повишена код болесника са *MCI* у односу на општу популацију [45]. Препоручује се дуже клиничко испитивање особа са *MCI* и њихове редовне контроле на сваким 6-12 месеци [15].

## ЛЕЧЕЊЕ

Специфично лечење *MCI* засада не постоји. Примена донепезила, инхибитора холинестеразе који се даје и оболелима од АБ, код болесника са *MCI* показала је одложен развој деменције код носилаца алела *ApoE4* током првих годину дана примене [9]. Друге студије нису потврдиле ово дејство, као ни код других лекова ове групе, а забележене су и гастроинтестиналне тегобе [46]. Већа когнитивна активност се показала добрим заштитним фактором против настанка *MCI*, чак и када су у питању биле менталне вежбе у децем узрасту [40]. Програми ходања могу у извесној мери да побољшају неке аспекте квалитета живота особа са *MCI* (позитивна осећања, повећано самопоуздање), док примена витаминских препарата није показала ника-

кве промене [47]. Неопходне су нове студије како би се овај приступ боље испитао.

Потенцијална терапија *MCI* би укључивала антиоксидантна средства и антиинфламаторне супстанце, препарате на бази гинка билобе и друго, али клиничке студије тек треба да покажу њихову ефикасност. Стални надзор над применом терапије и искључивање лекова с антихолинергичним дејством и лекова који празне депое катехоламина од великог су значаја јер се тиме укидају јатрогени разлози настанка *MCI* [1, 32]. Лечење депресије код старих особа има велики значај и може бар да ублажи, а у неким случајевима и да отклони, когнитивне сметње.

Када су деменције у питању, сматра се да се око 70% врста деменција може спречити, што би могло да се примени и на *MCI*. Садашње препоруке су да особе са *MCI* треба да вежбају умерено најмање 30 минута дневно три пута недељно, а да лекари треба да контролишу кардиоваскуларне факторе ризика, као што су крвни притисак, гликорегулација и липидни профил [15].

## ЛИТЕРАТУРА

- Pavlović DM. Demencije – klinička dijagnostika. 2nd ed. Beograd: Kaligraf; 2008.
- Kral VA. Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can Med Assoc J.* 1962; 86:257-60.
- Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry.* 1982; 139(9):1136-9.
- Crook T, Bartus RT, Ferris SH, Whitehouse P, Cohen GD, Gershon S. Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change-report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Dev Neuropsychol.* 1986; 2:261-76.
- Levy R. Aging-associated cognitive decline. Working party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *Int Psychogeriatr.* 1994; 6(1):63-8.
- The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association; 1994.
- Elby EM, Hogan DB, Parhad IM. Cognitive impairment in the nondemented elderly. Results from the Canadian study of health and aging. *Arch Neurol.* 1995; 52(6):612-9.
- Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Schaid DJ, Thibodeau SN, et al. Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA.* 1995; 273(16):1274-8.
- Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, et al; International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive impairment. Mild cognitive impairment. *Lancet.* 2006; 367(9518):1262-70.
- Petersen RC, Negash S. Mild cognitive impairment: an overview. *CNS Spectr.* 2008; 13(1):45-53.
- Smith GE, Petersen RC, Parisi JE, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG, et al. Definition, course, and outcome of mild cognitive impairment. *Aging Neuropsychol Cognit.* 1996; 3(2):141-7.
- Berg L. Clinical dementia rating (CDR). *Psychopharmacol Bull.* 1988; 24(4):637-9.
- Pavlović D. Dijagnostički testovi u neuropsihologiji. Beograd: izdanje autora; 2003.
- Rosenberg PB, Johnston D, Lyketsos CG. A clinical approach to mild cognitive impairment. *Am J Psychiatry.* 2006; 163(11):1884-90.
- Nelson AP, O'Connor MG. Mild cognitive impairment: a neuropsychological perspective. *CNS Spectr.* 2008; 13(1):56-64.
- Hänninen T, Hallikainen M, Tuomainen S, Vanhanen M, Soininen H. Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subjects. *Acta Neurol Scand.* 2002; 106(3):148-54.
- Boeve B, McCormick J, Smith G, Ferman T, Rummans T, Carpenter T, et al. Mild cognitive impairment in the oldest old. *Neurology.* 2003; 60(3):477-80.
- Ravaglia G, Forti P, Montesi F, Lucicesare A, Pisacane N, Rietti E, et al. Mild cognitive impairment: epidemiology and dementia risk in an elderly Italian population. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56(1):51-8.
- Stephan BC, Matthews FE, McKeith IG, Bond J, Brayne C; Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study. Early cognitive change in the general population: how do different definitions work? *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55(10):1534-40.
- Bombois S, Debette S, Delbeuck X, Bruandet A, Lepoittevin S, Delmaire C, et al. Prevalence of subcortical vascular lesions and association with executive function in mild cognitive impairment subtypes. *Stroke.* 2007; 38(9):2595-7.
- Mías CD, Sassi M, Masih ME, Querejeta A, Krawchik R. Deterioro cognitivo leve: estudio de prevalencia y factores sociodemográficos en la ciudad de Córdoba, Argentina. *Rev Neurol.* 2007; 44(12):733-8.
- Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, et al. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med.* 2008; 148(6):427-34.
- Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, Lorentz L, Looi JC, Berman K, et al. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischaemic stroke: the Sydney Stroke Study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006; 21(5-6):275-83.
- Pavlović D. Neuropsihološko testiranje i neurobihevirolna procena. Beograd: Elit Medica; 1996.
- Traykov L, Raoux N, Latour F, Gallo L, Hanon O, Baudic S, et al. Executive functions deficit in mild cognitive impairment. *Cognitive & Behavioral Neurology.* 2007; 20(4):219-24.
- Pavlović DM. Depresija i demencija. *Engrami.* 2002; 24(3-4):63-80.
- Lopez OL, Becker JT, Sweet RA. Non-cognitive symptoms in mild cognitive impairment subjects. *Neurocase.* 2005; 11(1):65-71.
- Apostolova LG, Cummings JL. Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: a systematic review of the literature. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008; 25(2):115-26.
- Teng E, Lu PH, Cummings JL. Neuropsychiatric symptoms are associated with progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007; 24(4):253-9.
- Pavlović DM, Pavlović AM, Kostić VS. Demencije. In: Davidović M, Milošević DP, Kostić VS, editors. *Savremena gerijatrija.* Beograd: izdanje urednika; 2003. p.87-145.
- Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy A-M, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ.* 2006; 332(7539):455-9.

## ЗАКЉУЧАК

Благо когнитивно оштећење је синдром који покрива подручје између нормалног старења и деменције, а дели се на амнестички и неамнестички тип. И један и други тип се даље деле на подтип са захваћеношћу једног когнитивног домена и подтип са захваћеношћу више когнитивних домена. Иако ће се код већине ових болесника развити још теже слабљење когнитивних функција, *MCI* није искључиво продромални стадијум разних типова деменције, јер ће неки имати стационарно стање, а код неких ће стање чак и да се побољша. Свака сумња на *MCI* захтева детаљно клиничко испитивање с утврђивањем могуће етиологије и одговарајућим лечењем. Засада још нема праве терапије која би поправила когницију у *MCI* или одложила конверзију у деменцију. Примена поступака превенције и контрола фактора ризика тренутно су најбоље решење.

33. Levey A, Lah J, Goldstein F, Steenland K, Bliwise D. Mild cognitive impairment: an opportunity to identify patients at high risk for progression to Alzheimer's disease. *Clin Ther.* 2006; 28(7):991-1001.
34. Markesbery WR, Lovell MA. Damage to lipids, proteins, DNA, and RNA in mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2007; 64(7):954-6.
35. Luchsinger JA, Noble JM, Scarmeas N. Diet and Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2007; 7(5):366-72.
36. Reitz C, Tang MX, Manly J, Mayeux R, Luchsinger JA. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2007; 64(12):1734-40.
37. Kountouras J, Tsolaki M, Boziki M, Gavalas E, Zavos C, Stergiopoulos C, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and mild cognitive impairment. *Eur J Neurol.* 2007; 14(9):976-82.
38. Smith CD, Chebrolu H, Wekstein DR, Schmitt FA, Jicha GA, Cooper G, et al. Brain structural alterations before mild cognitive impairment. *Neurology.* 2007; 68(16):1268-73.
39. Mariani E, Monastero R, Ercolani S, Mangialasche F, Caputo M, Feliziani FT, et al. Vascular risk factors in mild cognitive impairment subtypes. Findings from the ReGAL project. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007; 24(6):448-56.
40. Aggarwal NT, Wilson RS, Beck TL, Bienias JL, Bennett DA. Mild cognitive impairment in different functional domains and incident Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005; 76(11):1479-84.
41. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology.* 1999; 52(7):1397-403.
42. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol.* 2006; 5(3):228-34.
43. Zhong Z, Ewers M, Teipel S, Bürger K, Wallin A, Blennow K, et al. Levels of beta-secretase (BACE1) in cerebrospinal fluid as a predictor of risk in mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry.* 2007; 64(6):718-26.
44. Jicha GA, Parisi JE, Dickson DW, Johnson K, Cha R, Ivnik RJ, et al. Neuropathologic outcome of mild cognitive impairment following progression to clinical dementia. *Arch Neurol.* 2006; 63(5):674-81.
45. Guehne U, Luck T, Busse A, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Mortality in individuals with mild cognitive impairment. *Neuroepidemiology.* 2007; 29:226-34.
46. Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, Maggini M. Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials. *PLoS Med.* 2007; 4(11):e338.
47. van Uffelen JG, Chin A Paw MJ, Hopman-Rock M, van Mechelen W. The effect of walking and vitamin B supplementation on quality of life in community-dwelling adults with mild cognitive impairment: a randomized, controlled trial. *Qual Life Res.* 2007; 16(7):1137-46.

## Mild Cognitive Impairment

Dragan M. Pavlović, Aleksandra M. Pavlović  
Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

### SUMMARY

Mild cognitive impairment (MCI) is a syndrome that spans the area between normal ageing and dementia. It is classified into amnesic and non-amnesic types, both with two subtypes: single domain and multiple domains. Prevalence of MCI depends on criteria and population and can vary from 0.1 to 42% persons of older age. In contrast to dementia, cognitive deterioration is less severe and activities of daily living are preserved. Most impaired higher cognitive functions in MCI are memory, executive functions, language, visuospatial functions, attention etc. Also there are depression, apathy or psychomotor agitation, and signs of psychosis. Aetiology of MCI is multiple, mostly neurodegenerative, vascular, psychiatric, internistic, neurological, traumatic and iatrogenic. Persons with amnesic MCI are at a higher risk of converting to Alzheimer's disease,

while those with a single non-memory domain are at risk of developing frontotemporal dementia. Some MCI patients also progress to other dementia types, vascular among others. In contrast, some patients have a stationary course, some improve, while others even normalize. Every suspicion of MCI warrants a detailed clinical exploration to discover underlying aetiology, laboratory analyses, neuroimaging methods and some cases require a detailed neuropsychological assessment. At the present time there is no efficacious therapy for cognitive decline in MCI or the one that could postpone conversion to dementia. The treatment of curable causes, application of preventive measures and risk factor control are reasonable measures in the absence of specific therapy.

**Keywords:** mild cognitive impairment; risk factors; higher cortical functions