

Hipertenzija i mentalno zdravlje

Zorko, Helena

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:841918>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-24**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Helena Zorko

Hipertenzija i mentalno zdravlje

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu Kliničke bolnice Merkur u Kliničkoj jedinici za hitnu i opću internu medicinu pod vodstvom prof. dr. sc. Ingrid Prkačin, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU:

- NO – dušikov oksid
- AngII – angiotenzin II
- NADPH; eng. nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase –
nikotinamid adenin dinukleotid osfat oksidaza
- H₂O₂ – vodikov peroksid
- A β – β amiloid
- ACE, eng. angiotensin-converting enzyme – angiotenzin konvertirajući enzim
- vWF - von Willebrandovog faktor
- RAS - renin-angiotenzinski sustav
- AT1 – angiotenzinski II receptor

SADRŽAJ

1.0.	SAŽETAK.....	V
2.0.	SUMMARY.....	VI
3.0.	UVOD	1
3.1.	DEFINICIJA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE	2
4.0.	UTJECAJ ARTERIJSKE HIPERTENZIJE NA CEREBROVASKULARNE STRUKTURE I FUNCIJU.....	4
4.1.	PROMJENE CEREBROVASKULARNE STRUKTURE.....	4
4.1.1.	Remodeliranje i hipertrofija.....	4
4.1.2.	Ateroskleroza.....	5
4.1.3.	Bolest malih krvnih žila	5
4.2.	PROMJENE CEREBROVASKULARNE FUNKCIJE.....	6
4.2.1.	Utjecaj endotelnih stanica.....	6
4.2.2.	Funkcionalna hiperemija.....	7
4.2.3.	Autoregulacija.....	8
4.2.4.	Oksidativni stres.....	9
4.3.	PATOFIZIOLOGIJA CEREBROVASKULARNIH PROMJENA IZAZVANIH HIPERTENZIJOM.....	10
5.0.	VASKULARNI KOGNITIVNI POREMEĆAJI.....	13
5.1.	NEUROPATOLOŠKE PROMJENE POVEZANE SA VASKULARNIM KOGNITIVNIM POREMEĆAJEM	14
5.1.1.	Lakunarni infarkti.....	14
5.1.2.	Mikroinfarkti	14
5.1.3.	Difuzno oštećenje bijele tvari	15
5.1.4.	Cerebralna mikrokrvarenja	16
6.0.	UTJECAJ HIPERTENZIJE NA RAZVOJ DEMENCIJE	17
6.1.	HIPERTENZIJA I ALZHEIMEROVA BOLEST	18
6.2.	POVEZANOSTI ISHEMIJE I NEURODEGENERATIVNIH PROMJENA.....	19
7.0.	TERAPIJA HIPERTENZIJE I MOGUĆNOSTI PREVENCIJE MOŽDANOG UDARA I DEMENCIJE.....	22
8.0.	ZAKLJUČAK.....	24
9.0.	ZAHVALE.....	25
10.0.	POPIS LITERATURE.....	26
11.0.	ŽIVOTOPIS.....	33

1.0. SAŽETAK

Hipertenzija i mentalno zdravlje

Helena Zorko

Povišeni krvni tlak se smatra jednim od najvećih zdravstvenih problema širom svijeta. Arterijska hipertenzija vodeći je uzrok moždanog udara i demencije zbog svojih pogubnih učinaka na mozak. Hipertenzija dovodi do promjene strukture moždanih krvnih žila i utječe na autoregulacijske mehanizme koji osiguravaju adekvatnu krvnu opskrbu mozga. Mozak je visoko ovisan o adekvatnoj dostavi kisika i glukoze iz cirkulacije te redukcija cerebralnog protoka krvi oštećuje funkciju neurona i inducira oštećenje mozga. Posljedica toga je povećana osjetljivost mozga na ishemijske ozljede koje su uzrok vaskularnih kognitivnih poremećaja. Vaskularni kognitivni poremećaji definiraju se kao promjene u spoznaji, u rasponu od suptilnih deficita do potpune demencije, koja se može pripisati cerebrovaskularnim uzrocima. Nadalje, navedene promjene često koezistiraju s Alzheimerovom bolesti te je mješana demencija ujedno i najčešći uzrok demencije u starijoj populaciji. Demencija povezana sa starenjem je ireverzibilno stanje koje se očituje progresivnim padom kognitivnih funkcija i smatra se jednim od vodećih zdravstvenih problema ovog doba. Iako je Alzheimerova bolest najčešće dojadagnosticirana kao uzrok kognitivne disfunkcije u starijih, kognitivni poremećaji uzrokovani vaskularnom bolešću, što se odnosi na subkliničke ozljede mozga, tihe moždane udare i klinički očite moždane udare, značajan su neovisan uzrok koji doprinosi razvoju kognitivne disfunkcije. Terapija usmjerena na snižavanje povišenih vrijednosti krvnog tlaka ostaje srž preventivnog pristupa kojemu je cilj zaštita mozga i ostalih organa od hipertenzije.

2.0. SUMMARY

Hypertension and mental health

Helena Zorko

Hypertension is one of the major health problems worldwide. Hypertension is one of the major cause of stroke and a leading cause of dementia due to its devastating effects on the brain. Hypertension induces structural changes of cerebral blood vessels and affects autoregulation mechanisms that provide adequate blood supply of the brain. The brain is highly dependent on an adequate delivery of oxygen and glucose from the circulation, and cerebral blood flow reductions impairs neuronal function and induce brain damage. It increases the susceptibility of the brain to ischemic injury which leads to vascular cognitive impairment. Vascular cognitive impairment includes a wide spectrum of cognitive alterations caused by cerebrovascular factors and ranging from mild cognitive impairment to full blown vascular dementia. Often coexisting with Alzheimer's disease, mixed vascular and neurodegenerative dementia has emerged as the leading cause of age-related cognitive impairment. Age related dementia is an irreversible condition resulting in progressive cognitive decline which has emerged as one of the leading health problems of our time. Although Alzheimer disease is the most commonly diagnosed cause of cognitive dysfunction among the aged, cognitive impairment caused by vascular disease, including subclinical brain injury, silent brain infarction and clinically overt stroke are important as independent causes and contributors to cognitive dysfunction. Treatment of elevated blood pressure remains the mainstay of preventive approaches to protect the brain and the other organs from hypertension.

3.0. UVOD

Povećava se broj dokaza da kardiovaskularne bolesti i njihovi rizični faktori pridonose razvitku kognitivnih poremećaja. Hipertenzija je jedan od mogućih patofizioloških mehanizama koji dovode do vaskularne demencije preko svojih učinaka na oksidativni stres, endotelnu disfunkciju, upalu, subkortikalne vaskularne lezije i krutost arterijskih stjenki (1). Mozak je jedan od glavnih organa na koje povišeni krvni tlak utječe. Iz toga slijedi da je povišeni krvni tlak, isključivši dob, najvažniji rizični čimbenik za nastanak cerebrovaskularne patologije koja vodi prema moždanom udaru i demenciji. Pogubni utjecaj hipertenzije na kognitivnu funkciju poznat je barem od 1960-ih, kada je istraživanje o psihomotornoj brzini kontrolora leta i pilota pokazalo smanjene sposobnosti u osoba s hipertenzijom (2).

Arterijska hipertenzija povezana je sa smanjenom mogućnošću apstraktnog mišljenja, usporavanjem brzine mentalne obrade informacije i, manje učestalo, memorijskim deficitima (3). Raste broj dokaza da je hipertenzija najvažniji rizični faktor, podložan modifikaciji, pri nastanku disfunkcije cerebralnih krvnih žila i, posljedično tome, pridonosi smanjenju kognitivnih funkcija (4). Veza između starenja, povišenog krvnog tlaka i kognitivnih funkcija je složena i još nije u potpunosti razjašnjena. Unatoč tome, krvni bi tlak mogao biti smatran pokazateljem cerebrovaskularnog zdravlja (5).

3.1. DEFINICIJA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

Arterijska hipertenzija definira se kao vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka veće od 140 mmHg, ili dijastoličkog krvnog tlaka veće od 90 mmHg, ili uzimanje antihipertenzivnih lijekova (6). Smjernice Europskog udruženja za kardiologiju (ESC, eng. *European Society of Cardiology*) te Europskog udruženja za hipertenziju (ESH, eng. *European Society of Hypertension*) za liječenje hipertenzije iz 2013. godine na sljedeći način definiraju različite kategorije krvnog tlaka: optimalan KT < 120/80 mmHg, normalan KT 120-129/80-84 mmHg, visoki normalan KT ili prehipertenzija 130-139/85-89 mmHg, 1. stupanj hipertenzije 140-159/90-99 mmHg, 2. stupanj hipertenzije 160-179/100-109 mmHg, 3. stupanj hipertenzije $\geq 180/110$ mmHg te izolirana sistolička hipertenzija (ISH) $\geq 140/<90$ mmHg (7). U fazi prehipertenzije promjene su još reverzibilne, a vrijednosti tlaka moguće je uskladiti promjenom životnih navika. Većina tih osoba ukoliko se ne liječi, razvija oštećenja ciljnih organa (8). Arterijska hipertenzija je epidemija koja pogađa milijardu ljudi u cijelom svijetu i najčešći je rizični čimbenik za smrt. Svjetska zdravstvena statistika 2012. godine ustanovila je da je prevalencija hipertenzije 29,2% u muškaraca i 24.8% u žena (9).

Bolesnici s arterijskom hipertenzijom klasificiraju se ovisno o etiologiji na primarnu ili esencijalnu hipertenziju te sekundarnu hipertenziju. Znatno veći postotak bolesnika boluje od esencijalne hipertenzije, a taj je postotak u raznim centrima od 89 do 94% (8). Esencijalna hipertenzija može se definirati kao povišeni krvni tlak nepoznatog uzroka koji povećava rizik za oštećenje mozga, srca i bubrega. Esencijalna hipertenzija obično se javlja zajedno sa ostalim kardiovaskularnim čimbenicima rizika kao što su starenje, debljina, inzulinska rezistencija, dijabetes i

hiperlipidemija. Suptilna oštećenja ciljnih organa, kao što su hipertrofija lijeve klijetke, mikroalbuminurija i kognitivna disfunkcija, javljaju se rano u tijeku hipertenzivne kardiovaskularne bolesti, dok se teške posljedice, kao što su moždani udar, srčani udar i demencija, obično događaju samo nakon dugog perioda nekontrolirane hipertenzije (10).

Povišeni krvni tlak najveći je rizični čimbenik za moždani udar, drugi najčešći uzrok smrti diljem svijeta i važan uzrok dugotrajne invalidnosti (11).

4.0. UTJECAJ ARTERIJSKE HIPERTENZIJE NA CEREBROVASKULARNE STRUKTURE I FUNCIJU

Cerebralne krvne žile glavna su meta štetnog utjecaja hipertenzije na mozak (12). Rezultirajuće strukturne i funkcionalne cerebrovaskularne promjene naglašavaju mnogobrojne neuropatološke abnormalnosti odgovorne za kognitivni deficit, uključujući oštećenje bijele tvari, mikroinfarkte, mikrokrvarenja, tihe moždane udare te atrofiju mozga (13).

4.1. PROMJENE CEREBROVASKULARNE STRUKTURE

4.1.1. Remodeliranje i hipertrofija

Kontinuirano povišen krvni tlak ima temeljne učinke na strukturu cerebralnih krvnih žila potičući promjene prilagodbe, čiji je cilj smanjenje mehaničkog stresa na arterijsku stijenku i zaštita kapilara od pulsirajućeg oštećenja (14). Hipertofično remodeliranje sastoji se od hipertrofije glatkih mišićnih stanica, što rezultira povećanim poprečnim presjekom stijenke arterija i arteriola i smanjenjem lumena krvnih žila (15). Unutrašnje remodeliranje odnosi se na preuređivanje stijenki krvnih žila, koje rezultira reduciranim promjerom lumena žile (16). Dugotrajna arterijska hipertenzija potiče taloženje kolagena i fibronektina te fragmentaciju elastina, što dovodi do povećane krutosti stijenki velikih arterija (17). Kliničko mjerenje krutosti

stjenke aorte i velikih arterija je dobar predskazivač cerebrovaskularnih događaja i vaskularnog kognitivnog poremećaja (18).

4.1.2. Ateroskleroza

Hipertenzija je veliki rizični čimbenik razvoja kardiovaskularne bolesti s krvnim tlakom kao jednim od najvažnijih prepoznatih rizičnih čimbenika za nastanak ateroskleroze (19). Povišeni krvni tlak potiče razvoj ateroskleroze u ekstrakranijalnim i intrakranijalnim arterijama koje opskrbljuju mozak te ubrzava progresiju intrakranijalne ateroskleroze (20).

Aterosklerotske lezije također su zamjećene na mjestima turbulentnog toka krvi, kao što su karotidna bifurkacija i vertebrobazilarni sistem, i, manje uobičajeno, u intrakranijalnim arterijama. Potencijalni mehanizam nastanka ateroskleroze na tim mjestima mogao bi biti povezan sa tangencijalnim smicajnim silama kojima krv djeluje na stjenku žile, što dovodi do ekspresije receptora prirođene imunosti na makrofazima/monocitima i nastanka upale (21).

4.1.3. Bolest malih krvnih žila

Tipična patološka podloga hipertenzivne bolesti malih krvnih žila je ateroskleroza, koju karakterizira gubitak glatkih mišićnih stanica, taloženje fibrohijalinog materijala, sužavanje lumena i zadebljanje stjenki krvnih žila (lipohijalinoza). U uznapredovalim slučajevima, fibrinoidna nekroza stjenke krvne žile rezultira

rupturom žile i hemoragijom, što dovodi do intrakranijskog krvarenja i mikrokrvarenja (22). Osjetljivost tih žila na bolest malih krvnih žila mogla bi biti povezana sa njihovim kratkim linearnim putom od većih krvnih žila na bazi mozga, čineći ih vulnerabilnijim na mehanični stres koji uzrokuje hipertenzija (23). Posljedice bolesti malih krvnih žila na moždani parenhim su većinom lezije smještene u subkortikalnim strukturama, kao što su lakunarni infarkti, lezije bijele tvari, velika krvarenja i mikrokrvarenja (24).

4.2. PROMJENE CEREBROVASKULARNE FUNKCIJE

Mozak je visoko ovisan o adekvatnoj dostavi kisika i glukoze iz cirkulacije te redukcija cerebralnog protoka krvi oštećuje funkciju neurona i inducira oštećenje mozga ako se njezino trajanje produlji. Hipertenzija potiče promjene regulatornih mehanizama, koji u kombinaciji sa već opisanim strukturnim promjenama, kompromitiraju opskrbu mozga krvlju (25).

4.2.1. Utjecaj endotelnih stanica

Cerebrovaskularni endotel vrši temeljni utjecaj na cerebralne krvne žile i cerebralni protok krvi. Toničkim otpuštanjem dušikova oksida (NO), endotel održava bazalni tonus stjenki cerebralnih arterija i arteriola u mirovanju. Stimuliranim otpuštanjem dušikova oksida, endotelnog faktora hiperpolarizacije (EDHF; eng. endothelium-derived hyperpolarization factor) ili prostanoida, dolazi do dilatacije (26). Hipertenzija ometa funkciju endotelnih stanica, dovodeći do redukcije sposobnosti

endotelnih stanica da reguliraju mikrovaskularni protok i smanjujući njihov antitrombotični i antiaterogenični efekt (22).

Drugi važan aspekt funkcije endotelnih stanica je regulacija krvno moždane barijere. Cerebralne endotelne stanice imaju oskudan vaskularni transport i međusobno su povezane tijesnim spojevima (eng. tight junctions), koji sprječavaju prodor hidroilnih tvari u mozak. Specijalizirani transportni proteini na membrani endotelnih stanica reguliraju dvosmjerni prijenos tvari u moždani parenhim i iz njega. Integritet krvno moždane barijere vitalno je važan za održavanje homeostaze cerebralnog mikrookoliša, koji je ujedno i preduvjet normalne moždane funkcije (27). Hipertenzija ima temeljne učinke na krvno moždanu barijeru. Gubitak integriteta krvno moždane barijere također je opisan u hipertenzivnih pacijenata, u kombinaciji sa bolesti malih krvnih žila i oštećenjem bijele tvari (28). Ekstravazacija proteina plazme, koja dovodi do perivaskularne upale i mikrovaskularne tromboze, smatra se ključnom patološkom posljedicom prekida kontinuiteta krvno moždane barijere, koja pridonosi oštećenju bijele tvari posredujući preko upalnih medijatora, reaktivnog kisika i dušikovih spojeva, iako konačni dokazi za tu hipotezu nedostaju, pogotovo u istraživanjima na čovjeku (25).

4.2.2. Funkcionalna hiperemija

Funkcionalna hiperemija je homeostatiski mehanizam kojim su povezani vaskularna dostava kisika i glukoze, kao i uklanjanje metabolita nastalih aktivnošću mozga, sa energetske potrebama neurona i glije. Iz toga slijedi da je cerebralni krvni protok dinamički povezan s razinom neuralne aktivnosti pojedinih moždanih regija (25). Kao i u ekperimentalnim modelima, tako i u ljudima hipertenzija umanjuje

povećanje cerebralnog krvnog protoka potaknuto živčanom aktivnošću. Rezultat toga je nesklad između energetske zahtjeva i realiziranog krvnog protoka, za koje se, zajedno sa smanjenim bazalnim cerebralnim krvnim protokom, smatra da doprinose propadanju kognitivnih funkcija koje je potaknuto hipertenzijom (12).

4.2.3. Autoregulacija

Autoregulacija cerebralnog krvnog protoka je sposobnost mozga da održi relativno konstantni protok krvi unatoč promjenama u perfuzijskom tlaku (29). Autoregulacija omogućava mozgu da sačuva stalan protok krvi kada je srednji arterijski krvni tlak između 60 i 150 mmHg. Unutar tog raspona, povećanje arterijskog krvnog tlaka rezultira konstrikcijom, a smanjenje krvnog tlaka dilatacijom cerebralnih otpornih žila, što doprinosi održanju cerebralnog krvnog protoka relativno konstantnim. Iznad i ispod te granice, autoregulacija je izgubljena i cerebralni krvni protok postaje linearno ovisan o srednjem arterijskom tlaku (30).

Važnost autoregulacije za normalnu moždanu funkciju istaknuta je činjenicom da se značajne moždane ozljede pojavljuju kada su autoregulacijski mehanizmi izgubljeni. Na primjer, za vrijeme akutne hipertenzije kada je tlak iznad autoregulacijskog limita, miogena konstrikcija vasluskarnih glatkih mišićnih stanica nadjačana je prevelikim intravaskularnim tlakom, stoga dolazi do dilatacije cerebralnih krvnih žila (31). Čak i u normotenzivnih osoba, iznenadni veliki porast arterijskog tlaka može nadvladati autoregulacijske mehanizme i dovesti do opsežnog povećanja cerebralnog krvnog protoka, oštećenja krvno moždane barijere i moždanog edema, što je uočeno u hipertenzivnoj encefalopatiji i u posteriornog reverzibilnom encefalopatskom sindromu (32). Nasuprot tome, akutna hipotenzija

dovodi do smanjenja cerebralnog krvnog protoka, uzrokujući infarkte u graničnoj zoni (eng. „Watershed infarcts“) između teritorija koje opskrbljuju susjedne arterije (33).

4.2.4. Oksidativni stres

Hipertenzija potiče proizvodnju reaktivnih spojeva kisika u cerebralnim krvnim žilama, dok s druge strane anti-oksidansi neutraliziraju utjecaj hipertenzije na funkcionalnu hiperemiju i endotelnu disfunkciju, uključujući i promjene u krvno moždanoj barijeri (34). U životinjskim modelima s angiotensin II (AngII) ovisnom hipertenzijom, nikotinamid adenin dinukleotid fosfat-oksidaza (NADPH; eng. nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase) je veliki izvor oksidativnog stresa (12). Važno je istaknuti da moždane krvne žile imaju veći kapacitet za proizvodnju reaktivnih spojeva kisika proizvedenih NADPH oksidazom od sistemskih krvnih žila. U cerebralnim arterijama, čini se da aktivacija endogeno proizvedenog vodikovog peroksida (H_2O_2) NADPH oksidazom uzrokuje relaksaciju i dovodi do neutralizacije aniotenzinom II potaknute konstrikcije (35). U modelima s AngII hipertenzijom, stvaranje reaktivnih kisikovih spojeva povećano je u regijama mozga koje reguliraju kardiovaskularnu funkciju. Dokazano je da supresija stvaranja reaktivnih spojeva kisika u jednoj od tih regija, kao što je subfornikalni organ, dovodi do prevencije promjena u funkcionalnoj hiperemiji i endotelnoj funkciji, koje su izazvane primjenom AngII (36).

4.3. PATOFIZIOLOGIJA CEREBROVASKULARNIH PROMJENA IZAZVANIH HIPERTENZIJOM

Renin-angiotenzin-aldosteronski sustav i angiotenzin II glavne su odrednice strukturnih promjena uzrokovanih hipertenzijom. Renin-angiotenzin-aldosteronski sustav je glavna meta djelovanja terapije u liječenju pacijenata sa esencijalnom ili primarnom hipertenzijom (37). Angiotenzin II može potaknuti unutrašnje i hipertrofično remodeliranje krvnih žila i povećanje krutosti stijenki (22). Remodeliranje je posredovano slobodnim radikalima, koje proizvodi enzim NADPH oksidaza, a hipertrofija aktivacijom receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR, eng. epidermal growth factor receptor), koje je vjerojatno rezultat mehaničkog stresa (38).

Hipertenzija i starenje dovode do gubitka malih krvnih žila (39). Faktori koji dovode do toga još nisu razjašnjeni, iako se smatra da bi vaskularni oksidativni stres mogao smanjiti stvaranje i djelovanje trofičkih faktora, što rezultira vaskularnom atrofijom (33). Starenje i arterijska hipertenzija mogli bi imati zbrajajući učinak jer povišeni krvni tlak uzrokuje preuranjen gubitak krvnih žila (39).

Angiotenzin II je također odgovoran i za stvaranje aterosklerotičnih plakova i njihovu nestabilnost, što naglašava utjecaj hipertenzije na progresiju ateroskleroze (40). Zanimljiva je činjenica da je intrakranijalna ateroskleroza također povezana sa Alzheimerovom bolesti. Smatra se da hipoperfuzija uzrokovana stenozom arterija može dovesti do smanjene odvodnje β -amiloida ($A\beta$) i njegove povećane proizvodnje aktivacijom β -sekretaze, proteaze koja je uključena u stvaranje $A\beta$ iz amiloidnog prekursornog proteina. $A\beta$ može ubrzati nastanak ateroskleroze potičući upalu, endotelnu disfunkciju i oksidativni stres (41).

Arterijska hipertenzija ima važan učinak na sve aspekte regulacije cerebralnog krvnog protoka. Hipertenzija mijenja cerebrovaskularnu autoregulaciju, što dovodi do pomaka u tlak-protok odnosu, tako da su viši tlakovi potrebni da bi se održala jednaka razina cerebralne perfuzije. Taj je pomak također povezan sa smanjenim cerebralnim krvnim protokom u mirovanju (42). Navedene pomijene reduciraju cerebralnu peruziju za svaku vrijednost krvnog tlaka, čime smanjuju sposobnost mozga da održi adekvatni krvni protok u slučaju hipotenzije ili arterijske okluzije. Mehanizmi kojima hipertenzija utječe na autoregulaciju nisu u potpunosti razjašnjeni, iako se smatra da uključuju kombinaciju učinaka na tonus glatkih mišićnih stanica i promjena u mehaničkim karakteristikama cerebralnih krvnih žila, koje su potaknute remodeliranjem i otvrdnućem stijenke (30). Pomak u autoregulaciji ima posebno poguban učinak na periventrikularnu bijelu tvar, koju opskrbljuju terminalni ogranci koji proizlaze iz odvojenih teritorijalnih arterija, stoga je najosjetljivija na hipoperfuziju (43). Prema tome, ozbiljnost oštećenja bijele tvari korelira sa opsegom autoregulacijske disfunkcije (44).

Smatra se da je dodatni kardiovaskularni rizik za nastanak tromboembolijskih komplikacija u hipertenzivnih pacijenata djelomično posljedica neravnoteže između protrombotičkih i fibrinolitičkih faktora u cirkulaciji. Njezin uzrok primarno su povećane smicajne sile kojima krv djeluje na stjenku žile te patološka aktivacija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, napose angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE, eng. angiotensin-converting enzyme) i AngII. Arterijska hipertenzija je također povezana sa smanjenom propusnosti ugruška, oštećenom razgradnjom i bržom formacijom fibrina u plazmi. Povećana koncentracija von Willebrandovog faktora (vWF) u hipotoničara smatra se markerom endotele diskunkcije te ima pediktivnu vrijednost za razvoj moždanog udara i akutnog koronarnog sindroma. Primarna

karakteristika protrombotičnog stanja u hipertenzivnih pacijenata je visoka koncentracija fibrinogena, slabljenje fibrinolitičkih procesa i aktivacija trombocita. Ozbiljnost tog stanja ovisi o stupnju endotelne disfunkcije, oštećenju organa i prateće aterosklerotične lezije (19).

5.0. VASKULARNI KOGNITIVNI POREMEĆAJI

Pojam vaskularni kognitivni poremećaj uključuje širok spektar kognitivnih promjena uzrokovanih cerebrovaskularnim faktorima, počevši od blagog kognitivnog oštećenja koje zahvaća jedno područje, kao što je su izvršne funkcije, do potpuno izražene vaskularne demencije koja obuhvaća multiple domene i umanjuje mogućnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti. Iako je Alzheimerova bolest najčešće dojagnosticirana kao uzrok kognitivne disfunkcije u starijih, kognitivni poremećaji uzrokovani vaskularnom bolešću, što se odnosi na subkliničke ozljede mozga, tihe moždane udare i klinički očite moždane udare, značajan su neovisan uzrok koji doprinosi razvoju kognitivne disfunkcije (17). Baza podataka, koja je još u nastajanju, upućuje da vaskularne moždane ozljede značajno doprinose nastanku blagog vaskularnog kognitivnog poremećaja i mogu ubrzati pojavu demencije kada je patologija karakteristična za Alzheimerovu bolest blaga (45). Vaskularni kognitivni poremećaji smatraju se poslijedicom širokog spektra kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih patologija, iako je gotovo nemoguće povezati pojedino stanje s kognitivnom disfunkcijom zbog koegzistiranja različitih lezija i preklapanja neurodegenerativne patologije (17).

Moždani udar je važan uzrok kognitivnog oštećenja. Čak do 1/3 pacijenata koji su doživjeli moždani udar ima kognitivna oštećenja unutar tri mjeseca, a činjenica da je osoba preboljela moždani udar udvostručuje rizik za nastanak demencije (eng. post-stroke dementia) . Vaskularni kognitivni poremećaj i demencija također mogu biti posljedica višestrukih moždanih udara, koji su razorili veliki dio moždanog tkiva (eng. multi-infarct dementia). Unatoč tome, bolest malih krvnih žila ostaje glavni

uzrok vaskularnog kognitivnog poremećaja, čime doprinosi čak do 45% slučajeva demencije (17).

5.1. NEUROPATHOLOŠKE PROMJENE POVEZANE SA VASKULARNIM KOGNITIVNIM POREMEĆAJEM

5.1.1. Lakunarni infarkti

Lakunarni infarkti su male okrugle lezije do 20 mm u promjeru najčešće locirane u bazalnim ganglijima, koje su obično povezane sa bolešću malih krvnih žila i važan su prediktor nastanka vaskularnog kognitivnog poremećaja (46). Najčešće opisana patološka abnormalnost je difuzna unutrašnja bolest manjih arteriola (40-200µm u promjeru), što se odnosi na aterosklerozu, lipohijalinozu i fibrinoidnu nekrozu, ovisno o njezinoj ozbiljnosti, za koju se smatra da je posljedica hipertenzije ili, manje vjerojatno, embolizacije iz uzvodnih krvnih žila. Dokazi o prekidu krvno moždane barijere bijele tvari koji su pronađeni u pacijentima sa lakunama, povećavaju izgleda da su promjene u krvno moždanoj barijeri rano patološko zbivanje koji može voditi prema razvitku sekundarne ishemije i upale (47).

5.1.2. Mikroinfarkti

Bolest malih krvnih žila je također povezana sa ishemičnim lezijama koje nisu vidljive golim okom, odnosno mikroinfarktima. Navedene lezije često su posljedica

patologije malih krvnih žila, kao što su ateroskleroza i cerebralna amiloidna angiopatija (48). Uzevši u obzir da je srednji promjer od 0.2 do 1 mm, veličina većine mikroinfarktne lezije je ispod donje granice prostorne rezolucije (1mm^3) magnetske rezonance konvencionalne snage polja (1.5-3 Tesla) koja je korištena u kliničkoj praksi (49). Kognitivna disfunkcija je klinički simptom najočitije povezan s mikroinfarktima (48). Mikroinfarkti su učestalo primijećeni na obdukcijama osoba oboljelih od vaskularne demencije ili mješanih demencija (50). Niz bolničkih obdukcija iz jednog centra sugerira da su mikroinfarkti uistinu nezavisan prediktor kognitivne disfunkcije kada su istodobno uračunate i druge patologije, uključujući makroinfarkte. Brojnost i lokalizacija mikroinfarkta su glavne odrednice kognitivne disfunkcije, s tim da je kortikalna lokalizacija povezanija s demencijom (48).

5.1.3. Difuzno oštećenje bijele tvari

Još jedna manifestacija bolesti malih krvnih žila je difuzno oštećenje bijele tvari ili leukorioza, koja označava smanjenje gustoće bijele tvari (17). Visoki sistolički krvni tlak prethodi razvoju leukorioze i smanjenje krvnog tlaka usporava njezinu progresiju (51). S obzirom da je često prisutna u periventrikularnoj bijeloj tvari, leukorioza bi mogla biti posljedica hipoksije i hipoperfuzije. Periventrikularna bijela tvar smatra se osjetljivijom na hipoperfuziju budući da je smještena na granici između odvojenih arterijskih teritorija (52). Hipertenzijom inducirana endotelna disfunkcija i promjene u krvno moždanoj barijeri mogu uzrokovati curenje proteina plazme, što uzrokuje oksidativni stres, upalu i edem, koji pritišće okolno tkivo i doprinosi nastanku hipoperfuzije i demijelinizacije (47).

5.1.4. Cerebralna mikrokrvarenja

Cerebralna mikrokrvarenja sve su više prepoznata zahvaljujući neuroslikovnim nalazima, pojavljujući se sa cerebrovaskularnim bolestima, demencijom i normalnim starenjem (53). Hipertenzija je glavni rizični čimbenik za nastanak mikrokrvarenja, koja su u tom slučaju tipično smještena u bazalnim ganglijima, talamusu, moždanom deblu i malom mozgu (54). Također je poznato da povišeni krvni tlak uzrokuje moždana krvarenja, koja su najčešća u bazalnim ganglijima i talamusu. Povezanost mikrokrvarenja i moždanih krvarenja nije u potpunosti razjašnjena, ali su mikrokrvarenja povezana sa povećanim rizikom nastanka moždanog krvarenja (55).

6.0. UTJECAJ HIPERTENZIJE NA RAZVOJ DEMENCIJE

Demencija povezana sa starenjem, ireverzibilno stanje koje se očituje progresivnim padom kognitivnih funkcija, smatra se jednim od vodećih zdravstvenih problema ovog doba. Napredak u prevenciji bolesti i zdravstvenoj zaštiti produžio je očekivano trajanje života i time povećao globalno opterećenje bolestima. Tako su nezarazne bolesti, uključujući demenciju, po prvi puta prepoznate kao velika prijetnja svjetskoj populaciji. Svjetska zdravstvena organizacija procjenjuje da 35,6 milijuna ljudi diljem svijeta boluje od demencije, i očekuje se da će se taj broj utrostručiti do 2050 (56).

Alzheimerova bolest i vaskularni kognitivni poremećaji su prvi i drugi najčešći uzrok demencije u starijoj populaciji (17). Iako je tradicionalno smatrano da su im patologije različite, povećava se broj dokaza koji naznačuju da Alzheimerova bolest i vaskularni kognitivni poremećaj dijele zajedničke patološke mehanizme (57). Unatoč tome, s obzirom da su i cerebrovaskularne bolesti i Alzheimerova demencija česte u starijih, koegzistencija ovih dviju patologija mogla bi jednostavno biti slučajna (58). Alternativno, vaskularna bolest može promicati Alzheimerovu demenciju i obratno, što rezultira međusobnom interakcijom koja pojačava njihove patogene učinke. Kognitivni učinak patologije Alzheimerove bolesti i vaskularne neuropatologije ovisi o težini Alzheimerove patologije i lokaciji vaskularnih lezija (59). Vaskularni rizični čimbenici, koji uključuju hipertenziju, dijabetes, hiperlipidemiju, pušenje, atrijsku fibrilaciju i hiperhomocistinuriju, povećavaju rizik od demencije neovisno o pridruženom povećanju rizika od moždanog udara (60). Nadalje, metabolički sindrom, koji objedinjuje inzulinsku rezistenciju, hipertenziju i dislipidemiju, povezuje

se s nižim kognitivnim učinkom (61). Ipak, moždani udar jedan je od najjačih prekiktora pojave demencije (62).

6.1. HIPERTENZIJA I ALZHEIMEROVA BOLEST

Alzheimerova bolest tradicionalno je smatrana neurodegenerativnim stanjem koje je uzrokovano neuronalnom disfunkcijom, koja je posljedica nakupljanja β -amiloidnih plakova i neurofibrilatornih čvorova nastalih zbog neuronalnih citoskeletnih abnormalnosti (63). Međutim, patološki i eksperimentalni dokazi sugeriraju da vaskularni faktori, uključujući hipertenziju, imaju značajnu ulogu u patogenezi Alzheimerove bolesti (25). To se posebno odnosi na hipertenziju u srednjoj životnoj dobi, za koju se smatra da doprinosi riziku razvoja Alzheimerove bolesti u kasnijoj životnoj dobi i ubrzava njezinu progresiju. Nadalje, atrofija mozga, amiloidni plakovi i neurofibrilatorni čvorovi su posebice naglašeni u mozgu pacijenata s povijesti hipertenzije u srednjoj životnoj dobi.

Hipertenzija također dovodi do promjena stjenki krvnih žila u mozgu što uzrokuje hipoperfuziju, ishemiju i hipooksiju, što može potaknuti patološke procese Alzheimerove bolesti. Prema tome, povišeni krvni tlak uzrokuje cerebrovaskularne promjene koje povećavaju vjerojatnost da osobe sa Alzheimerovom encefalopatijom izraze sindrom demencije (64). Rezultati nekoliko istraživanja pokazali su da hipertenzijom inducirane lezije i Alzheimerova demencija mogu imati aditivne ili sinergističke učinke te da uzrokuju ozbiljnije kognitivne poremećaje nego svaki proces pojedinačno (57). U čak 50% slučajeva demencija je uzrokovana mješanom

patologijom koja sadrži vaskularne i neurodegenerativne lezije (amiloidne plakove i neuroibrilatorne čvorove) (65).

Hipertenzija obično prethodi nastanku Alzheimerove bolesti, i kao takva može imati ulogu u njezinoj progresiji. S druge strane, smanjenje arterijskog krvnog tlaka koje nastupa kada je Alzheimerova bolest već u potpunosti razvijena vjerojatno je povezano s promjenama u centralnoj autonomnoj jezgri koja kontrolira krvni tlak, kao što je C1 područje u rostralnoj ventrolateralnoj meduli (66). Redukcija tjelesne aktivnosti, dehidracija i malnutricija, koje su povezane sa razvijenom demencijom, također pridonose smanjenju krvnog tlaka (64). Stoga, dok hipertenzija promiče razvoj amiloidnih plakova rano u tijeku bolesti, patološke promjene inducirane Alzheimerovom bolešću dovode do redukcije arterijskog krvnog tlaka u kasnijim fazama. Hipotenzija može prouzrokovati hipoksemiju i ishemiju, što sinergistički s patologijom Alzheimerove bolesti doprinosi pogoršanju demencije (67).

6.2. POVEZANOSTI ISHEMIJE I NEURODEGENERATIVNIH PROMJENA

Utjecaj cerebrovaskularnih rizičnih čimbenika i A β na neurovaskularnu jedinicu sugerira patološku povezanost ishemije i neurodegeneracije (68). Patološke promjene karakteristične za Alzheimerovu bolest, kao što su amiloidni plakovi i neurofibrilatorni čvorovi, uočene su zajedno sa vaskularnom patologijom, npr. subkortikalne lezije bijele tvari, lakune, infarkti, u više od 40% starijih dementnih osoba (69). Takvo zapažanje nije iznenađujuće s obzirom da su i neurodegenerativne i ishemične promjene česte u starijoj populaciji i očekivano je da

koegzistiraju u velikom broju slučajeva (68). Volumen ishemičnih lezija i njihova lokalizacija imaju ključnu ulogu u ekspresiji demencije u mješanim slučajevima (69).

A β je vazoaktivni protein koji je zajedno sa povišenim krvnim tlakom povezan sa Alzheimerovom bolešću, i moguće s vaskularnom demencijom (70). Ishemija može promicati akumulaciju A β tako što smanjuje njegovo čišćenje, odnosno odvodnju krvnim žilama, što je ujedno glavni eliminacijski put A β peptida (71). Nadalje, povećana količina amiloidnih plakova i neurofibrilarnih čvorova zabilježena je u mozgu hipertenzivnih pacijenata (72). A β je peptid uključen u patogenezu Alzheimerove bolesti, a njegove povećana koncentracija također je pronađena u krvi pacijenata s vaskularnim kognitivnim poremećajima, te se smatra da pridonosi vaskularnoj insuficijenciji i ozljedi bijele tvari (73). Činjenica da je povišenje dijastoličkog tlaka u srednjoj životnoj dobi povezano sa većim rizikom nastanka Alzheimerove bolesti i redukcijom koncentracije A β u plazmi desetljećima kasnije, sugerira da hipertenzijom inducirana vaskularna disfunkcija inhibira vaskularni transport A β iz mozga u krv. Međutim, osim neurotoksičnosti, A β peptidi također pospješuju vazokonstrikciju i pridonose cerebralnoj vaskularnoj patologiji i disfunkciji kada se talože u mikrokapilarama. Bilo da se radi o povećanoj produkciji ili smanjenom čišćenju, abnormalna obrada amiloidnog prekurornog proteina dovodi do višeg nivoa A β u korteksu i krvnim žilama te do nižih vrijednosti u plazmi (70).

Paradoksalno, neki čimbenici kardiovaskularnog rizika povisuju rizik od oboljelja od Alzheimerove demencije bez otežavanja neurodegenerativne patologije. Na primjer, dijabetes melitus udvostručuje rizik od Alzheimerove bolesti bez odgovarajućeg povećanja plakova i neurofibrilarnih čvorova. Naprotiv, primjećen je povećan broj mikroinfarkta, što upućuje na to da je učinak dijabetesa na rizik

nastanka Alzheimerove bolesti povezan s mikrovaskularnim lezijama koje pojačavaju posljedice neurodegenerativne patologije (74).

Povezanost vaskularnih lezija i neurofibrilatornih čvorova još nije u potpunosti razjašnjena. Fokalna cerebralna ishemija potiče fosforilaciju tau-proteina u životinjskim modelima (75), dok hipertenzija povećava nastajanje neurofibrilatornih čvorova u hipokampusu starijih osoba bez demencije, što se smatra poveznicom između hiperfosforilacije i vaskularnih faktora (76).

7.0. TERAPIJA HIPERTENZIJE I MOGUĆNOSTI

PREVENCIJE MOŽDANOG UDARA I DEMENCIJE

Terapija usmjerena na snižavanje povišenih vrijednosti krvnog tlaka ostaje srž preventivnog pristupa kojemu je cilj zaštita mozga i ostalih organa od hipertenzije (77). Utjecaj kontrole krvnog tlaka na incidenciju moždanog udara je uistinu značajan; za svakih 10 mmHg sniženja sistoličkog krvnog tlaka, rizik od moždanog udara smanjuje se za 1/3 (13). Niti jedna specifična vrsta antihipertenziva nije se dosljedno pokazala efikasnijom od drugih (17). Međutim, pitanje „idealne“ vrijednosti krvnog tlaka koja bi trebala biti postignuta u hipertoničara ostaje otvoreno. Linearna povezanost između smrtnosti od moždanog udara i krvnog tlaka nalaže da što su vrijednosti krvnog tlaka manje, to je ishod bolji, ali pretjerano snižavanje dijastoličkog krvnog tlaka može povisiti incidenciju periventrikularnih lezija bijele tvari (78).

Dokazano je da blokatori kalcijevih kanala i inhibitori renin-angiotenzinskog sustava (RAS) povećavaju čišćenje iz mozga i štite od kognitivne disfunkcije u mišjim modelima (79, 80). RAS je posebno zanimljiv s obzirom da je aktivnost ACE povećana u pacijenata koji boluju od Alzheimerove demencije i smatra se da bi taj enzim mogao imati ulogu u razgradnji A β (80). U kliničkim istraživanjima, inhibitori ACE i antagonisti angiotenzinskog II receptora (AT1) doveli su do bolje zaštite od moždanog udara ili demencije nego liječenje ostalim grupama antihipertenziva unatoč usporedivom smanjenju krvnog tlaka (81, 82).

U epidemiološkim, histopatološkim i nedavno u kliničkim istraživanjima (83, 84), dokazano je da je RAS uključen u pojavu i progresiju Alzheimerove bolesti, moguće direktno djelovanjem na A β neuropatologiju (84). Osobe koje su koristile

antihipertenzive s djelovanjem na RAS najmanje tri godine imale su manju vjerojatnost da će blagi kognitivni poremećaj preći u Alzheimerovu bolest i pokazivale su manje kognitivno i funkcionalno odstupanje u usporedbi s osobama koje su uzimale druge skupine antihipertenziva (85). Također je primjećeno da lijekovi s djelovanjem na RAS koji prelaze krvno moždanu barijeru imaju kognitivne i funkcionalne prednosti u usporedbi s onima koji ne prelaze u osoba s blagim kognitivnim poremećajem (86). Čini se da je RAS uključen u mnoge biološke procese, stoga nije u potpunosti iznenađujuće da ti lijekovi imaju učinke i izvan regulacije krvnog tlaka (85).

Lijekovi s djelovanjem na RAS mogli bi također imati korisne učinke u pacijenata oboljelih od Alzheimerove bolesti. U istraživanjima koje procjenjuju funkcionalne sposobnosti u pacijenata s Alzheimerovom bolesti, lijekovi koji djeluju na RAS povezani su s boljom tolerancijom vježbanja i manjim rizikom od pada (87). Nedavne sekundarne analize randomiziranih kliničkih studija pokazale s manji funkcionalni pad u pacijenata oboljelih od Alzheimerove bolesti koji su uzimali antihipertenzive koji djeluju na RAS s centralnim djelovanjem u usporedbi s pacijentima koji su uzimali lijekove bez centralnog djelovanja (88).

Upotreba antihipertenzivnih lijekova s djelovanjem na RAS tijekom života povezana je s redukcijom neuroibrilatornih plakova primjećениh na obdukciji u usporedbi s osobama koje su uzimale antihipertenzive drugih skupina, što može predstavljati mogući mehanizam za usporavanje progresije Alzheimerove bolesti (89).

Pokušaju liječenja antioksidansima, protuupalnim lijekovima i lijekovima koji povećavaju cerebralnu perfuziju nisu doveli do jednoznačnih rezultata (90). Lijekovi koji djeluju na oksidativni stres dugo su razmatrani kao potencijalna opcija u liječenju hipertenzije i povezanih komplikacija (91), ali je bilo komplicirano razviti lijek koji

prolazi krvno moždanu barijeru i efikasno smanjuje oksidativni stres u mozgu (92).

Isto tako, epidemiološka istraživanja nisu pokazala blagotvorni učinak dijete bogate antioksidansima na razvoj demencije (93)

8.0. ZAKLJUČAK

Hipertenzija je, osim dobi, najvažniji rizični čimbenik za nastanak cerebrovaskularne patologije koja vodi prema moždanom udaru i demenciji. Povišeni krvni tlak utječe na velike i male moždane krvne žile dovodeći do patoloških promjena u njihovoj stijenci, oštećenja autoregulacije i krvno moždane barijere što uzrokuje hipoksiju i ishemiju moždanog tkiva. Zahvaljujući liječenju hipertenzije snižavanjem krvnog tlaka antihipertenzivnim lijekovima, smanjena je incidencija moždanih udara i mortalitet. Unatoč tome, korist od kontrole krvnog tlaka u prevenciji kognitivnih poremećaja i demencije nešto je teže za procijeniti.

9.0. ZAHVALE

Zahvaljujem se prof. dr. sc. Ingrid Prkačin, dr. med., na savjetima i velikoj pomoći pri izradi ovog diplomskog rada. Također želim zahvaliti svojoj obitelji, prvenstveno roditeljima, što su mi uvijek bili podrška i poticali me da dajem najbolje od sebe.

U Zagrebu, svibanj 2017.

Helena Zorko

10.0. POPIS LITERATURE

1. Middleton LE, Yaffe K. Promising strategies for the prevention of dementia. *Arch Neurol*. 2009 Oct;66(10):1210-5.
2. Elias MF, Goodell AL, Dore GA. Hypertension and cognitive functioning: a perspective in historical context. *Hypertension*. 2012;60:260–268. Doi10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.186429
3. Gąsecki D, Kwarciany M, Nyka W, Narkiewicz K. Hypertension, brain damage and cognitive decline. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15:547–558. doi: 10.1007/s11906-013-0398-4
4. Nelson PT, Head E, Schmitt FA, Davis PR, Neltner JH, Jicha GA, et al. Alzheimer's disease is not "brain aging": neuropathological, genetic, and epidemiological human studies. *Acta Neuropathol*. 2011;121(5):571–87. doi:10.1007/s00401-011-0826-y. Analysis of specific pathways involved in Alzheimer disease
5. Barodka VM, Joshi BL, Berkowitz DE, Hogue CW, Nyhan D. Review article: implications of vascular aging. *Anesth Analg*. 2011;112(5):1048–60. doi:10.1213/ANE.0b013e3182147e3c.
6. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al, for the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Mar 7. 135 (10):e146-e603.
7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) (2013) . *J Hypertens* 31:1281–1357.
8. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. (2008) Arterijska hipertenzija i hipotenzija. Pavičić A, Šimat B. *Interna medicina*, Zagreb, Naklada Ljevak
9. Epidemiology of hypertension; Jitendra KumarAsian Institute of Medical Sciences, Department of Nephrology & Kidney Transplant, Sector 21 A, Faridabad 121001, India
10. Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet*. 2007;370:591–603
11. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010;9:689–701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
12. Faraco G, Iadecola C. Hypertension: a harbinger of stroke and dementia. *Hypertension*. 2013;62:810–817. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01063
13. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke*. 2004;35:1024. [PubMed]

14. Scuteri A, Nilsson PM, Tzourio C, Redon J, Laurent S. Microvascular brain damage with aging and hypertension: pathophysiological consideration and clinical implications. *J Hypertens*. 2011;29:1469–1477. [PubMed]
15. Laurent S, Boutouyrie P. The structural factor of hypertension: large and small artery alterations. *Circ Res*. 2015;116:1007–1021. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303596.
16. Faconti L, Bruno RM, Ghiadoni L, Taddei S, Virdis A. Ventricular and vascular stiffening in aging and hypertension. *Curr Hypertens Rev*. 2015;11:100–109.
17. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2011;42:2672–2713. [PMC free article] [PubMed] [Ref list]
18. Yang EY, Chambless L, Sharrett AR, Virani SS, Liu X, Tang Z, Boerwinkle E, Ballantyne CM, Nambi V. Carotid arterial wall characteristics are associated with incident ischemic stroke but not coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke*
19. Rafal Dabrowski. Use of antiplatelet and anticoagulant drugs in hypertension, e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice Vol. 13, N° 37 - 08 Dec 2015
20. Ritz K, Denswil NP, Stam OC, van Lieshout JJ, Daemen MJ. Cause and mechanisms of intracranial atherosclerosis. *Circulation*. 2014;130:1407–1414. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011147
21. Sakamoto H, Aikawa M, Hill CC, Weiss D, Taylor WR, Libby P, Lee RT. Biomechanical strain induces class a scavenger receptor expression in human monocyte/macrophages and THP-1 cells: a potential mechanism of increased atherosclerosis in hypertension. *Circulation*. 2001;104:109–114. [PubMed]
22. Faraci FM. Protecting against vascular disease in brain. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300:H1566–H1582. doi: 10.1152/ajpheart.01310.2010.
23. Soros P, Whitehead S, Spence JD, Hachinski V. Antihypertensive treatment can prevent stroke and cognitive decline. *Nat Rev Neurol*. 2013;9:174–178. [PubMed]
24. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010;9:689–701. [PubMed]
25. Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5:347–360.
26. Andresen J, Shafi NI, Bryan RM., Jr Endothelial influences on cerebrovascular tone. *J Appl Physiol*. 2006;100:318–327
27. Neuwelt EA, Bauer B, Fahlke C, Fricker G, Iadecola C, Janigro D, Leybaert L, Molnar Z, O'Donnell ME, Povlishock JT, Saunders NR, Sharp F, Stanimirovic D, Watts RJ, Drewes LR. Engaging neuroscience to advance translational research in brain barrier biology. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12:169–182

28. Akiguchi I, Tomimoto H, Suenaga T, Wakita H, Budka H. Blood-brain barrier dysfunction in Binswanger's disease; an immunohistochemical study. *Acta Neuropathol.* 1998;95:78–84
29. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1990; 2: pp. 161–192
30. Cipolla MJ. *The Cerebral Circulation.* Morgan & Claypool Life Sciences. 2009
31. Kontos HA, Wei EP, Navari RM, Levasseur JE, Rosenblum WI, Patterson JL, Jr. Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertension. *Am J Physiol.* 1978; 234: pp. H371–H383
32. Price RS, Kasner SE. Hypertension and hypertensive encephalopathy. *Handb Clin Neurol.* 2014;119:161–167. doi: 10.1016/B978-0-7020-4086-3.00012-6.
33. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron.* 2013;80:844–866. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.008.
34. Kazama K, Anrather J, Zhou P, Girouard H, Frys K, Milner TA, Iadecola C. Angiotensin II impairs neurovascular coupling in neocortex through NADPH oxidase-derived radicals. *Circ Res.* 2004;95:1019–1026
35. Miller AA, Drummond GR, Schmidt HH, Sobey CG. NADPH oxidase activity and function are profoundly greater in cerebral versus systemic arteries. *Circ Res.* 2005;97:1055–1062.
36. Capone C, Faraco G, Peterson JR, Coleman C, Anrather J, Milner TA, Pickel VM, Davisson RL, Iadecola C. Central cardiovascular circuits contribute to the neurovascular dysfunction in angiotensin II hypertension. *J Neurosci.* 2012;32:4878–4886
37. Te Riet L, van Esch JH, Roks AJ, van den Meiracker AH, Danser AH. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circ Res.* 2015;116:960–975. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303587.
38. Chan SL, Baumbach GL. Deficiency of Nox2 prevents angiotensin II-induced inward remodeling in cerebral arterioles. *Front Physiol.* 2013;4:133. doi: 10.3389/fphys.2013.00133
39. Moore SM, Zhang H, Maeda N, Doerschuk CM, Faber JE. Cardiovascular risk factors cause premature rarefaction of the collateral circulation and greater ischemic tissue injury. *Angiogenesis.* 2015;18:265–281. doi: 10.1007/s10456-015-9465-6.
40. Aono J, Suzuki J, Iwai M, Horiuchi M, Nagai T, Nishimura K, Inoue K, Ogimoto A, Okayama H, Higaki J. Deletion of the angiotensin II type1a receptor prevents atherosclerotic plaque rupture in apolipoprotein E^{-/-} mice [published correction appears in *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:e18]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32:1453–1459. doi:10.1161/ATVBAHA.112.249516.
41. Gupta A, Iadecola C. Impaired A β clearance: a potential link between atherosclerosis and Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2015;7:115. doi: 10.3389/fnagi.2015.00115.

42. Tryambake D, He J, Firbank MJ, O'Brien JT, Blamire AM, Ford GA. Intensive blood pressure lowering increases cerebral blood flow in older subjects with hypertension. *Hypertension*. 2013;61:1309–1315
43. Feekes JA, Cassell MD. The vascular supply of the functional compartments of the human striatum. *Brain*. 2006;129(pt 8):2189–2201. doi: 10.1093/brain/awl158.
44. Purkayastha S, Fadar O, Mehregan A, Salat DH, Moscufo N, Meier DS, Guttman CR, Fisher ND, Lipsitz LA, Sorond FA. Impaired cerebrovascular hemodynamics are associated with cerebral white matter damage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34:228–234. doi: 10.1038/jcbfm.2013.180.
45. Chui HC. Vascular cognitive impairment: today and tomorrow. *Alzheimers Dement*. 2006;2:185–194
46. Jokinen H, Gouw AA, Madureira S, Ylikoski R, van Straaten EC, van der Flier WM, Barkhof F, Scheltens P, Fazekas F, Schmidt R, Verdelho A, Ferro JM, Pantoni L, Inzitari D, Erkinjuntti T. Incident lacunes influence cognitive decline: the LADIS study. *Neurology*. 2011;76:1872–1878.
47. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol*. 2013;12:483–497.
48. Smith EE, Schneider JA, Wardlaw JM, Greenberg SM. Cerebral microinfarcts: the invisible lesions. *Lancet Neurol*. 2012;11:272–282
49. Okamoto Y, Ihara M, Fujita Y, Ito H, Takahashi R, Tomimoto H. Cortical microinfarcts in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *Neuroreport*. 2009;20:990–6.
50. Vinters HV, Ellis WG, Zarow C, Zaias BW, Jagust WJ, Mack WJ, et al. Neuropathologic substrates of ischemic vascular dementia. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2000;59:931–45.
51. Verhaaren BF, Vernooij MW, de BR, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A, Ikram MA. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. *Hypertension*. 2013;61:1354–1359.
52. De Reuck J. The human periventricular arterial blood supply and the anatomy of cerebral infarctions. *Eur Neurol*. 1971;5:321–334
53. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Al-Shahi SR, Warach S, Launer LJ, Van Buchem MA, Breteler MM. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol*. 2009;8:165–174.
54. Fazekas F, Kleinert R, Roob G, Kleinert G, Kapeller P, Schmidt R, Hartung HP. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20:637–642
55. Greenberg SM, Eng JA, Ning M, Smith EE, Rosand J. Hemorrhage burden predicts recurrent intracerebral hemorrhage after lobar hemorrhage. *Stroke*. 2004;35:1415–1420
56. World Health Organization. Dementia A Public Health Priority. World Health Organization; 2012

57. Iadecola C. The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia. *Acta Neuropathol.* 2010;120:287–296
58. Hachinski V. Stroke and Alzheimer disease: fellow travelers or partners in crime? *Arch Neurol.* 2011;68:797–798
59. Gold G, Giannakopoulos P, Herrmann FR, Bouras C, Kövari E. Identification of Alzheimer and vascular lesion thresholds for mixed dementia. *Brain.* 2007;130:2830–2836.
60. Sahathevan R, Brodtmann A, Donnan GA. Dementia, stroke, and vascular risk factors; a review. *Int J Stroke.* 2012;7:61–73
61. Yates KF, Sweat V, Yau PL, Turchiano MM, Convit A. Impact of metabolic syndrome on cognition and brain: a selected review of the literature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32:2060–2067.
62. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2009;8:1006–1018.
63. Kelley BJ, Petersen RC. Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurol Clin.* 2007;25:577–609. v.
64. Skoog I, Gustafson D. Update on hypertension and Alzheimer's disease. *Neurol Res.* 2006;28:605–611.
65. Schneider JA, Arvanitakis Z, Leurgans SE, Bennett DA. The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Ann Neurol.* 2009;66:200–208.
66. Burke WJ, Galvin NJ, Chung HD, Stoff SA, Gillespie KN, Cataldo AM, Nixon RA. Degenerative changes in epinephrine tonic vasomotor neurons in Alzheimer's disease. *Brain Res.* 1994;661:35–42.
67. Iadecola C, Davisson RL. Hypertension and cerebrovascular dysfunction. *Cell Metab.* 2008;7:476–484.
68. Jellinger KA. The enigma of mixed dementia. *Alzheimers Dement.* 2007;3:40–53
69. Jellinger KA. Morphologic diagnosis of “vascular dementia”—a critical update. *J Neurol Sci.* 2008;270:1–12
70. Shah NS, Vidal JS, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, Tilley C, DeMattos RB, Tracy RP, White LR, Launer LJ. Midlife blood pressure, plasma beta-amyloid, and the risk for Alzheimer disease: the Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension.* 2012;59:780–786.
71. Cirrito JR, Yamada KA, Finn MB, et al. Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid-beta levels in vivo. *Neuron.* 2005;48:913–922
72. Rodrigue KM, Rieck JR, Kennedy KM, Devous MD, Diaz-Arrastia R, Park DC. Risk Factors for beta-Amyloid Deposition in Healthy Aging: Vascular and Genetic Effects. *JAMA Neurol.* 2013;70:600–606.

73. Gomis M, Sobrino T, Ois A, Millan M, Rodriguez-Campello A, Perez dIO, Rodriguez-Gonzalez R, Jimenez-Conde J, Cuadrado-Godia E, Roquer J, Davalos A. Plasma beta-amyloid 1–40 is associated with the diffuse small vessel disease subtype. *Stroke*. 2009;40:3197–3201
74. Kalara RN. Neurodegenerative disease: diabetes, microvascular pathology and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2009;5:305–306
75. Wen Y, Yang S-H, Liu R, et al. Cdk5 is involved in NFT-like tauopathy induced by transient cerebral ischemia in female rats. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1772:473–483
76. Sparks DL, Scheff SW, Liu H, et al. Increased incidence of neurofibrillary tangles (NFT) in non-demented individuals with hypertension. *J Neurol Sci*. 1995;131:162–169.
77. Dahlof B. Prevention of stroke in patients with hypertension. *Am J Cardiol*. 2007;100:17J–24J. [PubMed]
78. van Dijk EJ, Breteler MM, Schmidt R, Berger K, Nilsson LG, Oudkerk M, Pajak A, Sans S, de Ridder M, Dufouil C, et al. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study. *Hypertension*. 2004;44:625–630.
79. Paris D, Bachmeier C, Patel N, Quadros A, Volmar CH, Laporte V, Ganey J, Beaulieu-Abdelahad D, Ait-Ghezala G, Crawford F, Mullan MJ. Selective antihypertensive dihydropyridines lower Aβ accumulation by targeting both the production and the clearance of Aβ across the blood-brain barrier. *Mol Med*. 2011;17:149–162
80. Kehoe PG, Miners S, Love S. Angiotensins in Alzheimer's disease - friend or foe? *Trends Neurosci*. 2009;32:619–628.
81. Dahlof B. Prevention of stroke in patients with hypertension. *Am J Cardiol*. 2007;100:17J–24J
82. Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet*. 2007;370:591–603
83. Wharton W, Stein JH, Korcarz C, et al. The effects of ramipril in individuals at risk for Alzheimer's disease: results of a pilot clinical trial. *J Alzheimers Dis*. 2012;32(1):147–156.
84. Hajjar I, Hart M, Chen YL, et al. Antihypertensive therapy and cerebral hemodynamics in executive mild cognitive impairment: results of a pilot randomized clinical trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2013 Feb;61(2):194–201
85. Wharton W, Goldstein FC, Zhao L, Steenland K, Levey AI, Hajjar I. Renin-Angiotensin-System Modulation may slow the Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63 (9): 1749-1756:
86. Hajjar I, Brown L, Mack WJ, Chui H. Impact of Angiotensin receptor blockers on Alzheimer disease neuropathology in a large brain autopsy series. *Archives of neurology*. 2012 Dec;69(12):1632–1638.

87. Onder G, Penninx BW, Balkrishnan R, et al. Relation between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women: an observational study. *Lancet*. 2002 Mar 16;359(9310):926–930.
88. O’Caoimh R, Healy L, Gao Y, et al. Effects of centrally acting Angiotensin converting enzyme inhibitors on functional decline in patients with Alzheimer’s disease. *J Alzheimers Dis*. 2014 Jan 1;40(3):595–603
89. Wharton W. American Neurological Association (ANA); High blood pressure is, in itself, an independent risk factor for Alzheimer’s disease ,2016 Annual Meeting. Abstracts M126. Presented October 17, 2016.
90. Butler R, Radhakrishnan R. Dementia. *Clin Evid (Online)* Sep. 2012;12:1–27
91. Delles C, Miller WH, Dominicczak AF. Targeting reactive oxygen species in hypertension. *Antioxid Redox Signal*. 2008;10:1061–1077
92. Drummond GR, Selemidis S, Griendling KK, Sobey CG. Combating oxidative stress in vascular disease: NADPH oxidases as therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10:453–471
93. Laurin D, Masaki KH, Foley DJ, White LR, Launer LJ. Midlife dietary intake of antioxidants and risk of late-life incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Am J Epidemiol*. 2004;159:959–967.

11.0. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Helena Zorko

Datum rođenja: 1.1.1993.

Mjesto rođenja: Zagreb, Hrvatska

ŠKOLOVANJE I IZOBRAZBA:

Fakultet: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet (2011.-2017.)

Srednja škola: Prorodoslovna škola Vladimira Preloga, Zagreb

Osnovna škola: Osnovna škola Ante Kovačić, Zagreb

IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI NA MEDICINSKOM FAKULTETU

2012./2013. Demonstratura na Katedri za anatomiju i kliničku anatomiju

STRANI JEZICI

Engleski

Njemački

RADOVI

Prkačin I, Blašković D, Kovačević M, Vrdoljak P, Zorko H, Čižmešija T. Denervacija bubrežnih arterija i rezistentna hipertenzija, *Cardio Croat* 2017; 12(3):63.

Prkačin I, Đermanović Dobrota V, Kovačević I, Kovačić M, Vrdoljak P, Zorko H, Kos E. Liječenje hiperuricemije u bolesnika s rezistentnom hipertenzijom dodatno pridonosi kontroli arterijskog tlaka. *Cardiol Croat* 2017; 12(3):62.