

## Alzheimerio liga ir kraujagyslinė patologija

---

**B. Viesulaitė\***  
**G. Kaubrys \*\***

\* *Vilniaus universiteto  
Medicinos fakultetas*

\*\* *Vilniaus universiteto  
Medicinos fakulteto Neurologijos  
ir neurochirurgijos klinika,  
VUL Santariškių klinikų  
Neurologijos centras*

**Santrauka.** Alzheimerio liga (AL) ir kraujagyslinė demencija (KD) – dvi dažniausios demencijos sindromo priežastys. Šias skirtingo patomorfologinio substrato patologijas sieja ne tik demencijos sindromas, bet ir kai kurie bendri rizikos veiksniai bei dažna ir kliniškai reikšminga AL ir cerebrovaskulinės patologijos tarpusavio sąveika. ApoE 4 alelis, hipercholesterolemija, arterinė hipertenzija, cukrinis diabetas, hiperhomocisteinemija yra žinomi kraujagysliniai rizikos veiksniai. Šių rizikos veiksnių, su jais susijusios cerebrovaskulinės patologijos ir AL ryšio buvimas įrodytas kohortiniais, klinikiniais-patologiniais bei autopsiniais didelės apimties tyrimais. Konkrečių kraujagyslinių rizikos veiksnių reikšmė AL patogenezėje nėra žinoma ir lieka eksperimentinių tyrimų objektu. Remiantis atliktais tyrimais, labiausiai tikėtinas kraujagyslinės patologijos vaidmuo AL patologijoje yra smegenų kognityvinio rezervo mažinimas. Mišri AL ir cerebrovaskulinė patologija gali sudaryti net iki 40% visų demencijos atvejų, tačiau iki šiol nėra ne tik bendro sutarimo dėl šios būklės diagnostinių kriterijų, bet ir vienodos terminologijos. Klinikinėje praktikoje AL, KD ir AL, lydimos cerebrovaskulinės patologijos, diferencijavimas neretai sukelia sunkumų ir išlieka aktualia problema. Nuo tikslaus patologijos įvardijimo priklauso, ar pacientas gaus adekvatų ir specifinį gydymą (AL atveju). Tai taip pat yra svarbu ligos profilaktikai bei prognozei. Šiame straipsnyje apžvelgiami tyrimai, įrodantys AL ir kraujagyslinės patologijos ryšį, bei aptariami pagrindiniai AL ir KD diferencinės diagnostikos aspektai.

**Raktažodžiai:** Alzheimerio liga, kraujagyslinė demencija, Alzheimerio liga su cerebrovaskuline patologija, kraujagysliniai rizikos veiksniai, diferencinė diagnostika.

**Santrumpos:** AL – Alzheimerio liga; KD – kraujagyslinė demencija; A – beta amiloidas; NP – neuritinės plokštelės; NFT – neurofibriliniai tinkleliai; APP – amiloido baltymo pirmtakas; PAL – periferinių arterijų okliuzinė liga; CAA – cerebrinė amiloidinė angiopatija; AKS – arterinis kraujo spaudimas; AH – arterinė hipertenzija.

Neurologijos seminarai 2007; 11(34): 231–241

---

### ĮVADAS

Alzheimerio liga (AL) ir kraujagyslinė demencija (KD) – dvi dažniausios demencijos sindromo priežastys. AL serga daugiau nei 14% vyresnių nei 65 m. asmenų bei per 40% sulaukusių 80 metų ir daugiau. AL sudaro apie 60–75% diagnozuoto demencijos sindromo atvejų [1]. KD epidemiologiniai duomenys, pateikiami literatūroje, yra labiau heterogeniški, kadangi jos diagnostinių kriterijų tikslumas yra palyginti mažas [2]; be to, įvairiuose tyrimuose taikomi skirtingi šios patologijos klinikiniai, patologiniai diagnostiniai bei tiriamųjų atrankos kriterijai. KD Vakarų šalyse serga apie 1,5% populiacijos (Japonijoje – apie 2,2%). Eu-

ropoje atliktų sergamumo tyrimų metaanalizės duomenimis, KD sudarė 17,6% visų demencijos atvejų [3]. Dar sudėtingiau įvertinti mišrios patologijos (daugumos tyrėjų įvardinamos „mišria demencija“), kai KD ir AL koegzistuoja, paplitimą, kadangi kol kas nėra vienodos šios būklės terminologijos, klinikinių ir patomorfologinių diagnostinių kriterijų. Dauguma demencijos epidemiologinių studijų iš viso nepateikia duomenų apie mišrios demencijos paplitimą. Neuropatologinių tyrimų duomenimis, mišri AL – cerebrovaskulinė patologija galėtų sudaryti iki 20–40% demencijų atvejų [4]. Manoma, kad KD ir mišri demencija, kartu paėmus, Europoje sudaro apie 20–40% demencijos atvejų [5].

Nors AL diagnostinis tikslumas yra didelis, tačiau „grynos“ AL, KD ir mišrios demencijos diferencijavimas išlieka kontraversišku klausimu bei viena iš sudėtingiausių diagnostikos problemų [4]. Kartais yra sudėtinga atskirti AL nuo KD dėl dažno AL ir cerebrovaskulinės patologijos koegzistavimo, persidengiančios simptomatikos bei pato-

---

#### Adresas:

*Gintaras Kaubrys  
VUL SK Neurologijos centras  
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius  
Tel. (8 5) 236 52 20, el. paštas: gintaras.kaubrys@santa.lt*

1 lentelė. Mišrios demencijos klinikiniai kriterijai (pagal [4]).

Šaltinis	Siūlomas terminas	Kriterijai
Hachinski išemijos skalė	Mišri demencija	Balas, pagrįstas klinikiniais požymiais: 4 = AL; 7 = KD; tarpinis balas – 5 arba 6 = mišri demencija.
TLK-10	Mišri demencija	Atvejai, atitinkantys ir KD, ir AL kriterijus.
DSM IV	Mišri demencija	Atvejai, atitinkantys pirminės Alzheimerio tipo neurodegeneracinės demencijos kriterijus + klinikiniai ar neurovizualiniai KD požymiai.
NINDS-AIREN	AL su cerebrovaskuline liga	Tipiška AL, susijusi su klinikiniais ir radiologiniais insulto įrodymais.

AL – Alzheimerio liga; KD – kraujagyslinė demencija; TLK-10 – Tarptautinė ligų ir sveikatos problemų klasifikacija, 10 leidimas; DSM IV (angl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*) – Amerikos psichiatrų asociacijos psichikos ligų klasifikacija; NINDS-AIREN (*The National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Association International pour la Recherche et L'Enseignement en neurosciences*) kriterijai.

2 lentelė. Pacientų su klinikinėmis tikėtinos ar galimos Alzheimerio ligos (AL) ir ne Alzheimerio tipo demencijos (ne – AD) diagnozėmis autopsinių tyrimų rezultatai. Modifikuota pagal [6].

Neuropatologinė diagnozė	Klinikinė diagnozė			
	AL		Ne – AD	
	n	%	n	%
Gryna AL	235	<b>39,3</b>	75	<b>22,1</b>
AL + cerebrovaskulinė patologija (lakūninė būklė, infarktai, intracerebrinė kraujosruva (CAA))	165	27,5	43	21,5
Mišraus tipo demencija (AL + multiinfarktinė encefalopatija)	9	1,5	23	6,7
<b>AL (visi atvejai)</b>	<b>550</b>	<b>91,7</b>	<b>235</b>	<b>69,1</b>
KD	17	2,8	64	18,8
<b>Iš viso ištirta demencija sirgusių pacientų</b>	<b>600</b>	100	<b>340</b>	100

AL – Alzheimerio liga; CAA – cerebrinė amiloidinė angiopatija; KD – kraujagyslinė demencija.

\* Tiriamųjų amžius 50–103 m.

fiziologijos. Antra vertus, klinikinėje praktikoje neretai susiduriama su atvejais, kai pacientui su akivaizdžia klinicine AL diagnoze vis dėlto klaidingai yra diagnozuojama kraujagyslinė ar mišri demencija. Taigi pacientas praranda galimybę gauti specifinį gydymą, kuris kol kas yra galimas tik AL sukeltos demencijos atveju. Todėl šio straipsnio tikslas yra apžvelgti šiandienos medicinos mokslo žinias apie Alzheimerio ligos ir kraujagyslinės patologijos ryšį bei aptarti kai kuriuos AL ir KD diferencinės diagnostikos aspektus.

## ALZHEIMERIO LIGOS IR CEREBROVASKULINĖS PATOLOGIJOS KOMORBIDIŠKUMAS

Amžius yra svarbus AL rizikos veiksnys. Nėra žinoma, kurie senėjimo aspektai yra svarbiausi AL patogenezėje, tačiau su amžiumi susijusi cerebrovaskulinė patologija yra dažna AL atveju ir pasitaiko kur kas dažniau, nei to paties amžiaus kontrolinėje populiacijoje [6]. Demencija pasitaiko iki trečdaliai insultą patyrusių pacientų [7]. Tikėtina, kad po insulto atsiradusi demencija yra susijusi su cerebrovaskuline patologija, tačiau tai gali būti ir iki tol kliniškai nebylios degeneracinės patologijos (pavyzdžiui, AL) manifestacija. Todėl reikia pažymėti, kad dalis tokių insultą patyrusių pacientų iš tiesų serga AL, o ne gryna KD [7].

Dauguma didelių autopsinių tyrimų parodė, kad „gryna“ KD pasitaiko palyginti retai. Manoma, kad su amžiumi daugėja būtent mišrios patologijos. Daugelio autorių nuomone, „gryni“ demencijų tipai tarp senyvo amžiaus žmonių sudaro tik mažąją dalį demencijos atvejų [8]. Apytikriais skaičiavimais, trečdalis pacientų su klinicine AL diagnoze gali turėti mišrią pirminės neurodegeneracinės ligos ir KD patologiją [9], tačiau kol kas nėra bendro sutarimo dėl šios būklės terminologijos ir klinikinių – patologiinių kriterijų [4, 7, 10]. Sukurti klinikiniai kriterijai parodo „mišrios demencijos“ sąvokos interpretacijų įvairovę ir išlieka diskusijų objektu, kadangi kol kas jokių kriterijų tinkamumas nėra pagrįstas neuropatologiniais tyrimais [4]. Kai kurių mišrios demencijos klinikinų kriterijų trumpa santrauka pateikiama 1 lentelėje.

Mišrios AL ir cerebrovaskulinės patologijos dažnį bei AL diferencinės diagnostikos problematiką vaizdžiai iliustruoja *Jellinger KA (2003)* pateikti 940 demencija sirgusių pacientų klinikinų – patologiinių tyrimų, atliktų 1992–2002 m. trijose didelėse Vienos (Austrija) ligoninėse, rezultatai (2 lentelė). Tikėtinos ar galimos AL grupėje, iš 91,7% patologiškai verifikuotos AL, tik 39,3% sudarė „gryna“ AL, o 27,5% atvejų buvo nustatyta koegzistuojanti cerebrovaskulinė patologija. Mišri demencija, kurią autoriai apibrėžė kaip „patvirtinta AL + didieji cerebrovaskulinės kilmės pažeidimai, kurių bendras tūris viršija 30–50 ml“, AL grupėje tesudarė 1,5%. Pacientų su kliniškai diagnozuotomis kitomis demencijos priežastimis (ne

AL) grupėje net 69,1% atvejų buvo patvirtinta AL patologija, iš kurių tik 22,1% buvo „gryna“ AL ir 21,5% atvejų ji buvo su kraujagysline patologija. Šioje grupėje mišri demencija tesudarė 6,7%, o KD – 18,8% [6]. Taigi nors kraujagyslinė patologija, galinti apsunkinti AL diagnostiką, dažnai lydi AL, tačiau net kas penktam asmeniui su patologiškai patvirtinta „gryna“ AL buvo diagnozuota kitos etiologijos demencija.

## ALZHEIMERIO LIGOS IR KRAUJAGYSLINĖS PATOLOGIJOS RYŠYS

Kraujagyslinę demenciją ir Alzheimerio ligą – skirtingo patomorfologinio substrato patologijas – sieja ne tik demencijos sindromas, bet ir kai kurie bendri rizikos veiksniai bei, kaip jau minėta, dažna ir kliniškai reikšminga AL ir cerebrovaskulinės patologijos tarpusavio sąveika. Bendrų rizikos veiksnių, su jais susijusių cerebrovaskulinės patologijos ir AL ryšio buvimas įrodytas kohortiniais, klinikiniais – pataloginiais bei autopsiniais didelės apimties tyrimais [6, 11–14].

Epidemiologinės studijos rodo, kad ApoE 4 alelis, hipercholesterolemija, arterinė hipertenzija, cukrinis diabetas, hiperhomocisteinemia, rūkymas – yra svarbūs tiek kraujagysliniai, tiek AL rizikos veiksniai [11–13]. Bendri cerebrovaskulinės ligos ir AL rizikos veiksniai leidžia manyti, kad šių patologijų patogeneziniai mechanizmai gali būti susiję.

**ApoE 4 alelis** yra svarbiausias sporadinės ir vėlyvos pradžios šeiminės AL genetinis rizikos veiksnys bei vidutinis aterosklerozės genetinis rizikos žymuo. Tiriant ApoE 4 alelio ryšį su AL ir kitomis demencijomis, Framingham studijos 1 030 vyresnio amžiaus asmenų kohortoje buvo nustatyta padidėjusi AL, taip pat ir kitų demencijų rizika heterozigotams ar homozigotams pagal šį alelį. Tyrėjai pabrėžė, kad dauguma ApoE 4 alelių turėtojų demencija nesuserga ir apie pusę AL atvejų nėra susiję su ApoE 4 [15]. Apibendrintais tyrimų duomenimis, bent vieną ApoE 4 alelį turi 40–65% AL sergančiųjų ir 24–35% demencija nesergančių baltosios rasės atstovų [16]. Taigi ApoE 4 alelis yra susijęs su didesne rizika susirgti AL – būdamas reikšmingiausiu genetiniu sporadinės ir vėlyvos pradžios šeiminės AL rizikos veiksniumi, jis nėra nei būtinas, nei pakankamas veiksnys, kad jo turėtojas susirgtų AL. ApoE 4 alelio ryšį su insultu bei KD tyrusių studijų rezultatai yra prieštaringi: vienos studijos rodo esant ryšį tarp ApoE 4 ir insulto, kitų gauti duomenys neigia tokio ryšio buvimą. Apibendrinami šiuos prieštarīgus rezultatus, Chui HC ir Nielsen–Brown N (2007) formuluoja dvi išvadas: 1. gauti rezultatai rodo, jog ApoE 4 alelis yra susijęs su cerebrine amiloidine angiopatija (CAA), bet ne su smegenų arterioskleroze vyresniame amžiuje, 2. ryšys tarp ApoE 4 ir smegenų infarkto yra sudėtingas, galbūt netiesioginis per CAA ar arteriosklerozę, ir reikalauja tolimesnių tyrimų [17]. Vis dėlto daugelio pastarųjų metų studijų rezultatai neparodė reikšmingos

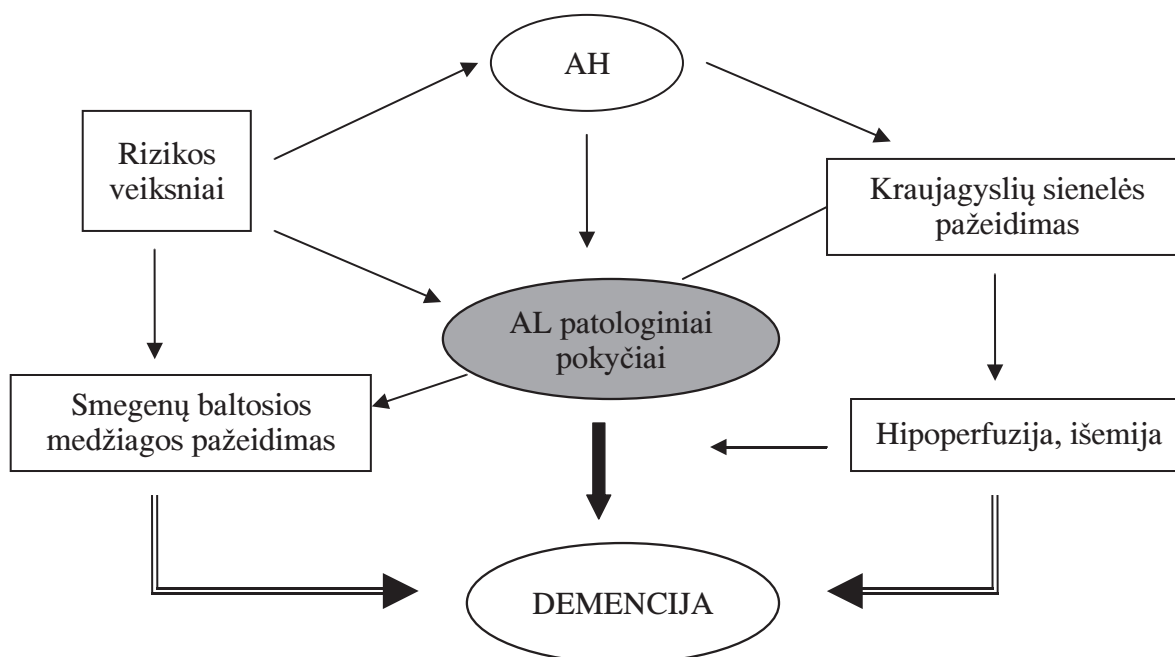
ApoE genotipo įtakos smegenų infarkto ir KD rizikai [18–20].

**Hipercholesterolemija.** Cholesterolio svarba AL patogenezėje grindžiama kelių krypčių tyrinėjimų duomenimis: 1. ApoE (glikoproteino, koordinuojančio cholesterolio mobilizaciją ir pasiskirstymą smegenyse) 4 alelis yra AL genetinis rizikos veiksnys [21]; 2. intraląstelinis cholesterolis gali moduluoti APP perdirbimą į A [11, 22, 23]; 3. padidėjusi plazmos cholesterolio koncentracija vidutiniame amžiuje yra susijusi su didesne AL rizika [24]. Viena naujausių publikacijų (Solomon A. et al., 2007) pateikia rezultatus iš prospektyvinio 21 metų trukusio tyrimo, kurie leidžia daryti išvadą, kad ryšys tarp bendro cholesterolio koncentracijos kraujo serume ir demencijos greičiausiai yra dvikryptis. Didelė bendro cholesterolio koncentracija serume vidutiniame amžiuje yra vėlesnės AL rizikos veiksnys, tačiau maža / mažėjanti jo koncentracija vyresniame amžiuje gali atspindėti vykstančius patologinius procesus ir būti susijusi su blogesnėmis kognityvinėmis funkcijomis [24].

**Arterinė hipertenzija.** Arterinė hipertenzija (toliau – AH) vidutiniame ir vyresniame amžiuje yra vyraujantis ir labiausiai paplitęs kardiovaskulinės rizikos veiksnys. Pastarųjų kelerių metų literatūros apžvalgų duomenimis, kohortinių ir skersinio pjūvio tyrimų rezultatai rodo, kad AH yra AL rizikos veiksnys ir ankstyva arterinio kraujospūdžio korekcija yra efektyvus būdas, galintis sumažinti demencijos, tarp jų ir AL, riziką [25, 26]. Keli tyrimai parodė, kad arterinis kraujo spaudimas (toliau – AKS) paprastai būna padidėjęs keletą dešimčių metų prieš AL pradžią, tačiau kelerius metus prieš ligos manifestaciją AKS pradeda mažėti ir ligos metu mažėja toliau [27]. Gali būti, kad mažesnis AKS, stebimas preklinikinėje ir demencijos manifestacijos fazėje, yra antrinis reiškinys dėl galvos smegenų pažeidimo [28]. Neuroonų žūtis ir sutrikdyta cholinerginė neurotransmisija, neigiamai veikianti autonominės nervų sistemos centrus galvos smegenyse, greičiausiai lemia AKS reguliacinių mechanizmų sutrikimus [25]. 246 asmenų, dalyvavusių Honolulu – Azijos<sup>1</sup> populiaciniame kohortiniame tyrime (trukusiame 36 metus), neuropatologiniai tyrimai parodė, kad sistolinio kraujospūdžio padidėjimas (160 mmHg ir daugiau) vidutiniame amžiuje buvo susijęs su mažesne smegenų mase ir didesniu NP skaičiumi tiek naujojoje smegenų žievėje, tiek Amono rage. Diastolinio kraujospūdžio padidėjimas (95 mmHg ir daugiau) buvo susijęs su gausesniais NFT Amono rage [29]. Reikšmingiausias AKS komponentas, susijęs su padidėjusia demencijos rizika, buvo sistolinis kraujospūdis [30]. Didėsnis NFT ir NP kiekis, stebėtas vidutinio amžiaus AH sergančių asmenų smegenyse, rodo, jog ryšys tarp AH ir AL gali susiformuoti anksti [28].

Tikslus mechanizmas, kuris paaiškintų aptariamą AH ir AL ryšį, kol kas nėra aiškus. Greičiausiai egzistuoja bent keli neuropatologiniai keliai, kadangi įvairios patologijos,

<sup>1</sup>angl. *Honolulu – Asia Aging Study*.



1 pav. Arterinės hipertenzijos ir Alzheimerio ligos patologijos ryšys.

galinčios turėti reikšmės AL, yra persipynusios tarpusavyje. Kai kurie AH rizikos veiksniai yra ir AL rizikos veiksniai, o pati AH yra vienas pagrindinių aterosklerozės rizikos veiksnių. Lėtinė AH sukelia ir smegenų kraujotakos autoreguliacijos pokyčius [31], smegenys tampa jautresnės išeminiams pažeidimams, o pastarieji gali paskatinti AL tipo smegenų pažeidimo klinikinę manifestaciją. AH ir AL ryšys schematiškai parodytas 1 paveikslėlyje.

Neseniai susidomėta ir **renino-angiotenzino** sistemos, kurios svarba AH patogenezėje jau yra gerai žinoma, vaidmeniu AL patogenezėje [26]. AL pažeistose smegenyse, lyginant su kontroliniais asmenimis, stebėtos intensyvesnės imunohistocheminės reakcijos angiotenziną konvertuojančiam fermentui, angiotenzinui II ir angiotenzinui I nustatyti, rodančios padidėjusį šios sistemos aktyvumą. Manoma, kad tai lemia acetilcholino išskyrimo iš neuronų slopinimą ar skatina smegenų parenchimos uždegiminį atsaką ir taip prisideda prie AL metu vykstančių patologinių procesų [32].

**Cerebrinė amiloidinė angiopatija (CAA)** yra vienas iš būdingų morfologinių AL požymių (randama > 90% atvejų). CAA yra kraujagyslių patologija, kurią sukelia A atsėdėjimas smulkių ir vidutinio dydžio smegenų žievės ir minkštųjų smegenų dangalų arterijų medijoje ir adventicijoje (rečiau – venų). CAA yra bet kurios patologijos, kurios metu amiloidas atsideda smegenyse, komponentas ir nėra susijusi su sisteminė amiloidoze. A pirmiausia kaupiasi kraujagyslių medijoje, o procesui progresuojant yra infiltruojami visi kraujagyslės sluoksniai, gali būti stebimas A išplitimas į aplinkinius audinius [33]. Yra duomenų, kad A gaminamas medijos lygiųjų raumenų ląstelių kaip atsakas į kraujagyslių pažeidimą (galbūt sukeltą arteriosklerozės ar AH) [34], taip pat, kad jis gali būti neuroninės kilmės [33]. Ši kraujagyslių patologija yra aptinkama ir vyresnio amžiaus neurologiškai

sveikų asmenų smegenyse (tarp septyniadešimtmečių CAA randama apie 5% individų, tarp devyniasdešimtmečių ir vyresnių – 50% autopsijų atvejų) [34]. Vis dėlto kraujagyslinė A depozicija sergant AL yra kur kas dažnesnė ir labiau išreikšta nei bendraamžių kontrolinių asmenų.

Dažnas AL ir CAA buvimas kartu gali būti susijęs su bendrais šių patologijų rizikos veiksniais, kaip, pavyzdžiui, su ApoE 4 alelio turėjimu, kuris daug stipriau koreliuoja su kraujagysline nei parenchimine A depozicija [35]. Sergančiųjų AL su sunkaus laipsnio CAA (beveik visi yra bent vieno ApoE 4 alelio turėtojai) smegenų parenchimoje A yra daug mažiau nei tų, kurių CAA yra mažiau išreikšta. Tai didina tikimybę, kad CAA ir parenchiminės A depozicijos poveikis klinikiniam AL progresavimui sumuojasi, tačiau CAA nėra būtina sąlyga AL išsivystymui [35].

Yra įrodyta, kad CAA yra smegenų infarkto ir židininio bei difuzinio galvos smegenų baltosios medžiagos išeminio pažeidimo rizikos veiksnys. Manoma, kad išeminius pažeidimus lemia ne tik šio proceso pažeistų kraujagyslių spindžių stenozė ar trombozė, bet ir su CAA susijęs smegenų kraujotakos autoreguliacijos praradimas bei vazospazmas [35]. Keletas tyrimų CAA įvardina kaip galimą daugumos smegenų baltosios medžiagos pažeidimų priežastį, sergant AL. Su KD CAA gali sieti šiai patologijai itin būdingos intracerebrinės hemoragijos [34].

**Aterosklerozė.** Daugėjant įrodymų, kad egzistuoja ryšys tarp AL ir kraujagyslinių rizikos veiksnių, logiška būtų manyti, kad tarp AL ir aterosklerozės, kaip kraujagyslinių rizikos veiksnių klinikinės išraiškos, taip pat turėtų būti ryšys. Dalis studijų koncentruojasi būtent į tyrimais nustatomų aterosklerozinių kraujagyslių pažeidimų (smegenų, širdies, periferinių kraujagyslių) ir AL ryšio nagrinėjimą. Įvairūs autoriai formuoja ir palaiko skirtingas AL ir ate-

rosklerozės sąsajų hipotezes: 1. aterosklerozės sukeltos intracerebrinės komplikacijos sumažina smegenyse glūdinčios AL patologijos klinikinės manifestacijos slenkstį, t. y. aterosklerozė ir AL yra nepriklausomi, tačiau konverguojantys patologiniai procesai [6, 32]; 2. AL ir aterosklerozė turi bendrų patogenezinių kelių [32]; 3. AL atsiradimas yra susijęs su ekstrakranijinių ar intrakranijinių kraujagyslių aterosklerozė ir jos sukelta smegenų hipoperfuzija (radikalusis požiūris, liekantis individualia pavienių autorių nuomone) [11].

Autopsinių tyrimų apžvalgos rodo, kad 60–90% AL atvejų randama įvairi cerebrovaskulinė patologija. Kai kurie kraujagyslių pažeidimai, tokie kaip CAA, endotelio degeneracija ir periventriculinės baltosios medžiagos pažeidimas, stebimi daugeliu AL atvejų, tačiau net trečdaliui tiriamųjų randami smegenų infarktai [36]. Klinikiniai – patologiniai tyrimai taip pat parodė, kad cerebrovaskulinė patologija, sergant AL, pasitaiko kur kas dažniau nei to paties amžiaus kontrolinėje grupėje [6]. *Honig LS* su kolegomis atliktas skersinio pjūvio tyrimas, naudojant JAV Nacionalinio Alzheimerio ligos koordinacinio centro<sup>1</sup> duomenis (išnagrinėti 1054 atvejų klinikiniai ir pusiau kiekybiniai neuropatologiniai duomenys), atskleidė stiprų smegenų kraujagyslių aterosklerozės ryšį su NP skaičiumi ir leido padaryti išvadą, kad cerebrovaskulinė aterosklerozė gali turėti įtakos AL patogenezei [37]. *Jellinger KA*, remdamasis su kolegomis atliktais klinikiniais – patologiniais tyrimais, tarp jų ir šioje apžvalgoje jau minėta 940 autopsinių atvejų studija, daro išvadą, kad, bent jau pažengusios AL atveju, demencijos išsivystymui NP kiekis ir pasiskirstymas yra reikšmingesnis, nei kartu esantys cerebrovaskuliniai pažeidimai, tačiau ankstyvosiose AL stadijose kartu esanti cerebrovaskulinė patologija gali atskleisti kognityvinę disfunkciją ar paskatinti demencijos išsivystymą [6].

Verta paminėti ir neseniai atliktų eksperimentinių tyrimų su transgeninėmis pelėmis, hiperekspresuojančiomis amiloido baltymo pirmtaką (toliau – APP), rezultatus, hipotetiškai siejančius A ir cerebrovaskulinę patologiją. Jie parodė, kad smegenų išeminiai procesai padidina patologinę APP skaldymą, taip indukuodami netirpaus A susidarymą. A, be jau gerai žinomo toksinio poveikio neuronams, gali sukelti ir smegenų kraujotakos autoreguliacijos pokyčius [38]. Šie rezultatai paremia kelių klinikinių tyrimų duomenis, kurie pabrėžia smegenų išeminių procesų kognityvinę disfunkciją didinantį poveikį AL sergantiems pacientams [2, 38].

*Newman AB* su kolegomis, siekdami išsiaiškinti, ar koronarinė širdies liga (toliau – KŠL), periferinių arterijų okliuzinė liga (toliau – PAL), neinvaziniai kardiovaskulinės ligos žymenys leidžia prognozuoti demencijos ir AL pradžią, 1992–1999 m. atliko kohortinį tyrimą (atrinkti 3602 iš 5888 vyresnių nei 65 m. asmenų, dalyvavusių kohortinėje Širdies ir kraujagyslių ligų studijoje JAV<sup>2</sup>) [39].

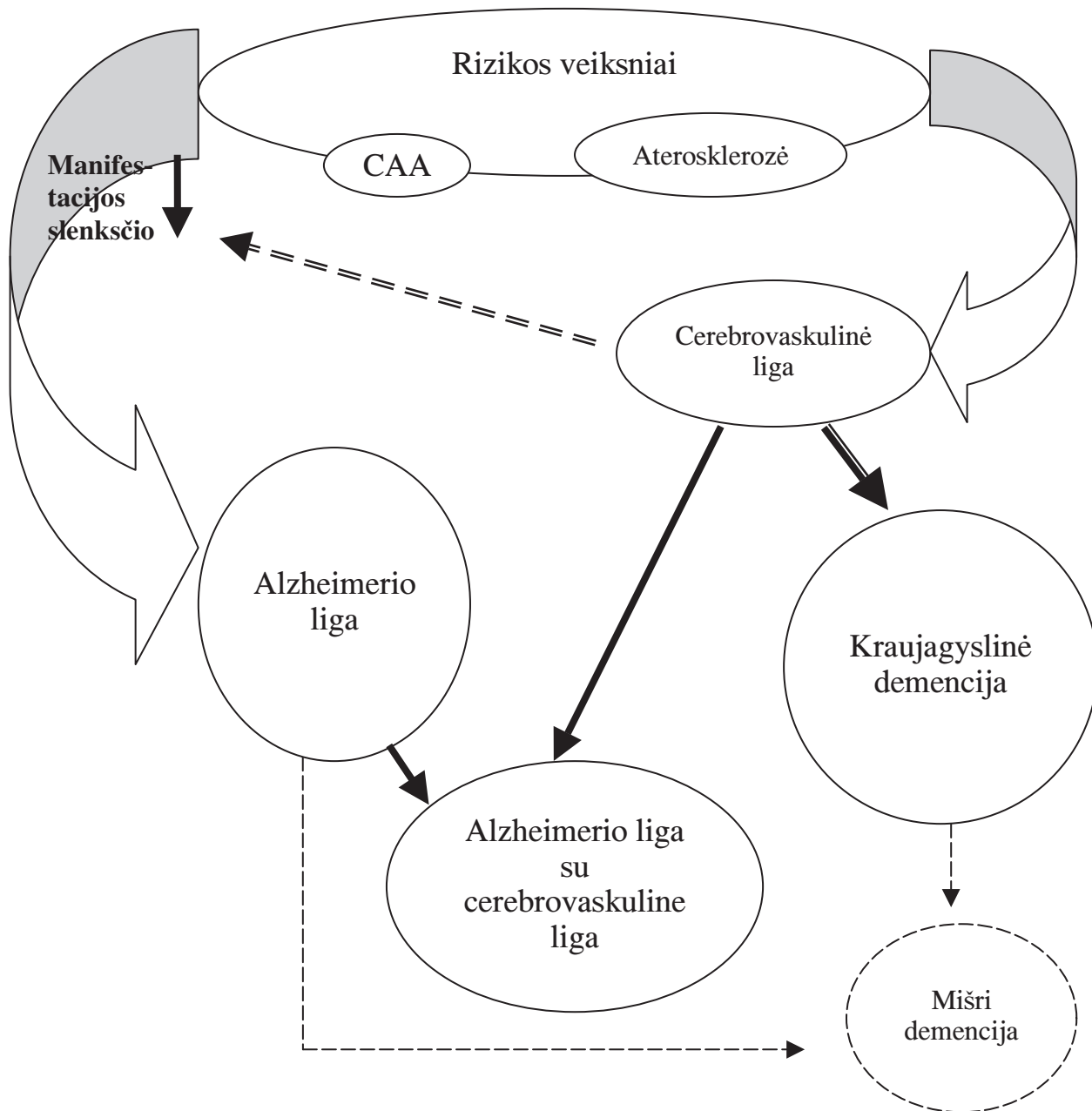
Tiriamieji buvo stebėti 13900 asmens metus (vidutiniškai 5,4 metų). Gauti rezultatai parodė, kad demencija, atsiradusi per stebėjimo laikotarpį, buvo dažnesnė turinčių kardiovaskulinę patologiją asmenų grupėje ir ypač – sergančių PAL (2,5 karto). Taip pat gautas reikšmingas ryšys tarp AL ir vidinės bei bendrosios miego arterijos intinos-medijos sustorėjimo (didžiausios kvartilės), žemo kulkšnelių žasto indekso ir bet kurios, tyrėjų įvardintos didžiosiomis, EKG patologijos (kairiojo skilvelio hipertrofijos, laidumo sutrikimų, Q dantelio ir ST segmento pokyčių). Taigi buvo nustatytas ryšys tarp kraujagyslių aterosklerozinio pažeidimo išreikštumo ir AL rizikos didėjimo, leidžiantis manyti, kad išreikšta periferinė aterosklerozė yra AL rizikos veiksnys [39].

Publikuotų tyrimų duomenys rodo, kad skirtingi kraujagysliniai rizikos veiksniai AL procesą gali veikti skirtingais būdais, tiesiogiai ar netiesiogiai. Dauguma pacientų paprastai turi ne po vieną kraujagyslinį rizikos veiksnį, tad tikėtina, kad šių veiksnių poveikis AL patologiniams procesams sumuojasi ar yra sinergistinis. *Luchsinger J ir kt.* stebėjo 1138 asmenis be demencijos (amžiaus vidurkis 78,2 m.) 6292 asmens metus (vidutiniškai 5,5 metų) [12]. Gauti rezultatai parodė, kad keturi iš tirtųjų rizikos veiksnių – cukrinis diabetas, AH, širdies liga (prieširdžių virpėjimas ar kitos aritmijos anamnezėje, miokardo infarktas, krūtinės angina arba širdies nepakankamumas) ir rūkymas, – vertinant kiekvieną atskirai, buvo susiję su didesne AL rizika. Be to, AL rizika didėjo su rizikos veiksnių skaičiumi. Kitas didelės apimties (1449 asmenys), 21 metus trukęs kohortinis tyrimas parodė, kad vidutiniame amžiuje padidėjęs sistolinis kraujospūdis (160 mmHg) ir didelė bendro cholesterolio koncentracija serume (6,5 mmol/l) yra susiję su didesne AL rizika, kuri dar padidėja, jei yra abu šie rizikos veiksniai (šansų santykis = 3,5) [40].

Apibendrinant reikėtų pastebėti, kad jeigu cerebrovaskulinės ligos atveju aptartus kraujagyslinius rizikos veiksnius galima susieti su kraujagyslių sienelės pažeidimų patogeneze ir jų sukeltomis komplikacijomis, tai mechanizmai, kuriais konkretūs kraujagysliniai rizikos veiksniai dalyvauja AL patologiniame procese, nėra žinomi ir išlieka eksperimentinių tyrimų objektu. Labiausiai tikėtinas kraujagyslinės patologijos vaidmuo AL patologijoje, šiandienėmis medicinos mokslo žiniomis, yra smegenų kognityvinio rezervo mažinimas. Cerebrovaskulinė liga ne tik pagreitina demencijos patofiziologinius procesus, bet taip pat didina tikimybę, kad pacientai, kurių smegenyse jau yra AL sukelti pažeidimai, susirgs demencija [14]. Pavyzdžiui, AL sukelti neurodegeneraciniai galvos smegenų pokyčiai, dar nepakankami demencijai sukelti, gali tapti kliniškai reikšmingi po įvykusio insulto. Lėtinė galvos smegenų kraujagyslių patologija – tiek stambiųjų ir vidutinio dydžio (aterosklerozė), tiek smulkiųjų (CAA) – taip pat gali mažinti AL neurodegeneracinių pokyčių nulemtos demencijos klinikinės manifestacijos slenkstį. Kraujagyslinių rizikos veiksnių, AL, cerebrovaskulinės ligos ir KD ryšys parodytas 2 paveikslėlyje.

<sup>1</sup>angl. US National Alzheimer's Coordinating Center.

<sup>2</sup>angl. Cardiovascular Health Study



2 pav. Alzheimerio ligos ir kraujagyslinės patologijos ryšys.

### ALZHEIMERIO LIGOS IR KRAUJAGYSLINĖS DEMENCIJOS DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

Jau buvo užsiminta, kad AL ir KD diferencinė diagnostika neretai yra sudėtinga. AL ir KD turi daug bendrų klinikinių požymių. Abi šios patologijos yra apibūdinamos kognityvinių funkcijų sutrikimu, sutrikdančiu kasdienę paciento veiklą, ir neuropsichiatriniais simptomais, galinčiais pasireikšti elgsenos pokyčiais. Dažnai AL ir cerebrovaskulinė patologija būna kartu ir kliniškai gali pasireikšti kartu esančiais kognityviniais ir nekognityviniais KD ir AL simptomais [14]. Be to, kliniškai vyraujanti cerebrovaskulinė patologija gali „tušuoti“ AL kiniką.

Šiuo metu plačiausiai naudojami NINCDS – ADRDA AL diagnostiniai kriterijai [41] yra pakankamai jautrūs ir

specifiški [42], tačiau KD atveju situacija yra visiškai kitokia. Plačiausiai naudojami KD diagnostiniai NINDS-AIREN kriterijai [43], įvairių studijų duomenimis, būdami specifiški, nėra pakankamai jautrūs [44, 45]. Pavyzdžiui, *Knopman DS* (2006) nurodo NINDS-AIREN kriterijų tik 43% jautrumą ir 95% specifiškumą [2]. Kol kas nėra sutarimo, kokio dydžio galvos smegenų infarktas yra pakankamas sukelti demenciją ar galėtų prilygti patologinei KD diagnozei. Taigi nors neurovizualiniais tyrimais matomi smegenų infarktai, ypač didesni, yra neginčytinas cerebrovaskulinės ligos įrodymas, tačiau nėra garantijos, kad ši kraujagyslinė patologija etiologiškai susijusi su demencija [2].

Įvairios išemijos skalės (pvz., Hachinski, Roseno), sukurios KD diagnostikai, pasirodė nepakankamai patiki-

mos šiam tikslui ir dabar naudojamos degeneracinės ir kraujagyslinės demencijos diferencinei diagnostikai. Hachinski skalės tinkamumą vertinusios studijos parodė primumą šios skalės jautrumą ir specifiškumą diferencijuojant degeneracinę demenciją nuo KD, tačiau šis instrumentas pasirodė nepatikimas mišrios demencijos ar KD potipiems nustatyti [45, 46]. Taigi išemijos skalės, būdamos naudingos greitai KD ir AL diferenciacijai, nepakeičia tikrų KD ar AL, lydimos kraujagyslinės patologijos („mišrios demencijos“), diagnostinių kriterijų ir yra tik pagalbinės, diferencijuoti padedančios priemonės.

Kliniškai diferencijuoti AL ir KD yra svarbu ne tik todėl, kad nuo to priklauso, ar pacientas gaus adekvatų ir specifinį gydymą (AL atveju), bet tai taip pat yra svarbu kalbant apie ligos prognozę bei profilaktiką. Teisingas demencijos tipo įvardinimas yra svarbus konsultuojant pacientą, leidžia suteikti reikšmingos informacijos sergantįjį prižiūrintiems asmenims apie ligos eigą ir prognozę, ypač susijusios su paciento slauga namuose ir mirštamumu [47]. Apskritai sergančiųjų KD mirštamumas yra didesnis nei sergančiųjų AL, nors kognityvinių sutrikimų progresavimas KD atveju yra lėtesnis [17]. Šioje sraipsnio dalyje trumpai aptarsime klinikinius požymius bei paraklinikinius tyrimus, padedančius diferencijuoti šias patologijas tarpusavyje.

## 1. AL ir KD pagrindiniai klinikiniai diferenciniai požymiai

**Epidemiologiniai bruožai.** Nors rizika susirgti insultu per gyvenimą yra didesnė, nei tikimybė susirgti AL, tačiau sergamumas KD yra 5–10 kartų mažesnis nei AL. Skersinio pjūvio tyrimų duomenimis, 26–32% dėl insulto hospitalizuotų pacientų atitinka DSM III klasifikacijos demencijos kriterijus. Maždaug trečdalis šių atvejų yra kognityvinių sutrikimų, buvusių iki insulto, anamnezė, kas neleidžia atmesti AL, kaip galimos demencijos priežasties [47]. Apytikriais skaičiavimais, iki 50% AL atvejų insultas gali būti pagrindinė klinikinės AL manifestacijos priežastis [14].

Kaip jau aptarta anksčiau, epidemiologiniai tyrimai rodo, kad daugelis cerebrovaskulinės patologijos ir KD rizikos veiksnių reikšmingai didina ir AL riziką. Kiti rizikos veiksniai, tokie kaip amžius ir žemesnis išsilavinimas, taip pat yra svarbūs tiek AL, tiek KD [14].

AL atveju labai svarbi ir šeiminė anamnezė. Apie 20% AL sergančiųjų turi vieną ar keletą sibsų, ar kurį nors iš tėvų, sergančių (sirusių) AL. AL šeiminis variantas yra paveldimas autosominiu dominantiniu būdu [47]. Svarbiausias nustatytas genetinis AL rizikos veiksnys yra ApoE 4 alelis. 1–2% asmenų, homozigotų pagal šį alelį, turi apie 50% simptominės AL riziką antroje šeštojo gyvenimo dešimtmečio pusėje. Heterozigotai pagal šį alelį turi 50% riziką susirgti AL antroje septintojo gyvenimo dešimtmečio pusėje [47]. Daugelio pastarųjų metų studijų rezultatai neparodė reikšmingos ApoE genotipo įtakos smegenų infarkto ir KD rizikai [18–20]. Taigi ApoE genotipo nustatymas pacientams, sergantiems demencija, padidina AL diagnostikos specifiškumą, tačiau diskutuojama, ar diag-

nostinis tikslumas padidėja pakankamai, kad būtų kliniškai reikšmingas [47]. Reikėtų pažymėti, kad pacientai, turintys ApoE 4 alelį, beveik tris kartus dažniau turi mišrią AL ir cerebrovaskulinės ligos patologiją, lyginant su neturinčiais šio alelio [14].

Moteriškoji lytis yra susijusi su šiek tiek didesne rizika susirgti AL, taip pat ir koregavus šį rodiklį, atsižvelgiant į ilgesnę moterų gyvenimo trukmę. Anksčiau buvo manyta, kad didesnė rizika yra susijusi su estrogenų trūkumu menopauzėje, tačiau pastarųjų metų studijos rodo, kad pakaitinė hormonų terapija estrogenais nesumažina AL rizikos vyresnio amžiaus moterims [47]. KD dažniau serga vyrai [5].

**Ligos eigos ypatumai.** KD klinikinė eiga yra įvairesnė savo simptomatika ir dinamika lyginant su AL [14]. AL būdinga palaipsnių pradžia ir lėtas progresavimas, kai tuo tarpu KD pradžia neretai būna staigi, jai būdingas „laiptinis“ (angl. *stepwise*) ar šuoliškas kognityvinių funkcijų blogėjimas, lydimas židininės neurologinės simptomatikos, bei ryšys su insultu (pvz., pagal NINDS-AIREN kriterijus – demencijos pradžia per 3 mėn. nuo diagnozuoto insulto) [1, 5]. Tačiau cerebrovaskulinės kilmės galvos smegenų pažeidimas gali būti ir kliniškai nebylus [2, 5, 44].

**Kognityvinių sutrikimų profilio skirtumai.** Nemažai kognityvinių sutrikimų, pasireiškiančių sergant AL ir KD, sutampa, tačiau yra keletas šių patologijų diferencijavimui svarbių bruožų [14]. Esminis AL diagnozei požymis yra nepastebimai prasidėjęs trumpalaikės atminties (fiksacinės ir uždelsto atsiminimo) sutrikimas, paprastai sužinomas renkant anamnezę iš paciento aplinkos žmonių. Kartu su trumpalaikės atminties sutrikimu progresuoja dezorientacija laike ir erdvėje. Palaipsniui atminties sutrikimas progresuoja, sutrinka ir anksčiau įsisavintos informacijos atgaminimas (ilgalaikė atmintis). Kitų kognityvinių funkcijų sutrikimai atsiranda per kelerius metus [1, 44, 47]. AL taip pat būdingas kalbinės funkcijos sutrikimas. Pacientui sunku pasakyti šeimos narių ar draugų vardus, surasti tinkamus žodžius pokalbio metu (anomija, afazija). Pažengusios ligos stadijose kalbos sutrikimai progresuoja iki mutizmo. AL sergantiems pacientams dažni ir vizualinio – erdvinio suvokimo bei tikslingos veiklos sutrikimai – dispraksijos / apraksijos [47]. Galiausiai sutrinka visos kognityvinės funkcijos [1].

KD būdingas labiau variabilus kognityvinių sutrikimų spektras. Būdingesni bruožai – frontalinių (elgesio reguliacijos) funkcijų sutrikimas (angl. *executive frontal lobe cognitive functions*), psichomotorinių reakcijų sulėtėjimas, dėmesio ir problemų sprendimo sutrikimai. Įvairios kognityvinės funkcijos KD atveju pažeidžiamos netolygiai – esant grubiems kelių funkcijų pažeidimams, kitos gali išlikti santykinai normalios [5, 17]. Jei AL atveju atminties sutrikimas yra pagrindinis kognityvinis simptomas, tai KD atveju atmintis gali būti pažeista santykinai mažiau ir nebūti pagrindiniu demencijos požymiu. Sergant KD, atminties sutrikimai dažnai būna susiję su dėmesio ir frontalinių elgesio reguliacijos funkcijų (angl. *executive*) sutrikimais [5].

Nepaisant aptartų kognityvinių sutrikimų sergant AL ir KD skirtumų, vis dėlto reikia pasakyti, kad kognityvinis profilis konkrečiu demencijos atveju netampa diagnostiniu požymiu, leidžiančiu KD diferencijuoti nuo AL [2].

**Nekognityvinė neurologinė simptomatika.** Sergant AL dažni elgsenos sutrikimai, pasireiškiantys didžiajai daliai pacientų ir tampantys dažnesni ligai progresuojant. Ankstyvoje ligos stadijoje gali pasireikšti apatija. Net 30% pacientų lengvos ir vidutinio sunkumo demencijos stadijoje pasireiškia depresijos simptomai, tarp jų ir apetito netekimas, nemiga [47]. Neretai pasireiškia ir nerimas, ypač kai artimieji pacientus palieka vienus ar pasikeičia paciento aplinka. Ligai progresuojant nuo vidutinio sunkumo iki sunkios stadijos, dažnai pasireiškia kliesdesiai (tipiški pavydo, persekiojimo, nuostolio kliesdesiai), dažnos regos haliucinacijos, klaidingo pažinimo simptomai. Ligai progresuojant, sujaudinimas (ažitacija) atsiranda iki 75% pacientų ir tipiška pasireiškia žodiniu ar fiziškai agresyviu elgesiu, nukreiptu prieš šeimos narius ar globėjus [47]. Sergančiųjų AL bendras neurologinis ištyrimas dažnai būna normalus. Židininės neurologinės simptomatikos, tokios kaip regėjimo lauko defektai, galūnių silpnumas ar spastiškumas, buvimas verčia pagalvoti apie kraujagyslinę demencijos priežastį. Vėlyvosiose AL stadijose gali pasireikšti ekstrapiramidinės sistemos, smegenėlių pažeidimo požymiai, tačiau ankstyvas nekognityvinės neurologinės simptomatikos buvimas didina kitos etiologijos demencijos tikimybę [1]. KD atveju – priešingai – židininė neurologinė simptomatika, kaip cerebrovaskulinės ligos išraiška, yra labai būdinga. Šlapinimosi sutrikimai, dizartrija, disfagija, nestabilumas ir kritimai yra dažni KD sergančiųjų pacientų simptomai. Antros kartos KD diagnostiniai kriterijai<sup>1</sup> remiasi trimis pagrindiniais elementais: kognityvinio deficito ar demencijos sindromo buvimu, cerebrovaskulinio galvos smegenų pažeidimo įrodymu ir numanomo priežastinio ryšio tarp kraujagyslinės patologijos ir kognityvinių sutrikimų buvimu [17]. Atkreiptinas dėmesys, kad cerebrovaskulinė patologija, potenciali demencijos priežastis, konkrečiu atveju gali būti ir kliniškai nebyli, patvirtinama tik neurovizualiniais tyrimais. Tokia klinikinė situacija apsunkina teisingą demencijos sindromo priežasties įvardijimą, ypač turint galvoje tai, kad cerebrovaskulinė patologija dažnai būna kartu su AL. Tad kruopščiai surinkta ligos anamnezė, ligos eigos ypatumai turi ypač didelę reikšmę KD ir AL diferencinei diagnostikai.

Be židininės neurologinės simptomatikos sergantiems KD, kaip ir AL atveju, paprastai būna ir nuotaikos sutrikimų bei elgesio pokyčių. Sujaudinimas, psichozinė simptomatika ir destruktivus elgsenos KD sergantiems pacientams pasitaiko rečiau [17], tačiau jiems kur kas dažniau, nei sergantiems AL, pasireiškia sunkios depresijos formos [1, 5].

**Neurovizualinių tyrimų radiniai.** Šiuo metu neurovizualiniai tyrimai yra pagrindiniai paraklininiai tyrimai, atliekami sergantiems demencija – jie reikšmingi diferencinei diagnostikai bei gydymo pasirinkimui [42].

*Struktūriniai neurovizualiniai tyrimai.* Amerikos neurologų akademija visais demencijų atvejais rekomenduoja atlikti bent vieną struktūrinį neurovizualinį tyrimą. Nesant gyvybei grėsmingos situacijos, magnetinio rezonanso tomografija (toliau – MRT) dėl geresnio smegenų audinio kontrastavimo ir didesnės skiriamosios gebos yra tinkamesnis tyrimas smegenų struktūroms vertinti nei kompiuterinė tomografija (toliau – KT). MRT pasižymi ir didesniu jautrumu smilkininės skilties pokyčiams [48].

AL būdinga žievinio tipo difuzinė smegenų atrofija, ryškiausia ir ankstyviausia smilkininėse skiltyse, tačiau ji gali būti neryški ir sunkiai atskiriama nuo su amžiumi susijusių pakitimų [1]. Hipokampo atrofija yra būdingiausia AL ir yra gana jautrus AL žymuo. Tačiau medialinės temporalinės skilties atrofija nėra specifiška AL ir neretai yra stebima kitų demencijų atveju [48]. Pasirodė duomenų, kad šis požymis gali pasitaikyti ir KD ar mišrios kraujagyslinės-neurodegeneracinės patologijos atveju [4]. Taigi nors medialinės temporalinės skilties dalies atrofijos buvimas AL diagnozę daro labiau tikėtiną, tačiau jos nebuvimas neekskliuduoja AL [48].

Neurovizualiniai tyrimai ypač svarbūs KD diagnostikai. MRT yra jautresnė kraujagyslinės kilmės galvos smegenų pokyčiams nei KT, ypač vertinant požiūvio sritis [48]. Kraujagyslinės patologijos požymių KT ar MRT neradimas KD diagnozę daro labai abejotiną. KD atveju stebimi pavieniai stambūs ar abipusiai dauginiai smegenų pusrutulių (žieviniai) ar limbinės sistemos struktūrų infarktai, daugybiniai lakūniniai insultai ar periventrikulinės baltosios smegenų medžiagos pažeidimai, nusitęsiantys ir į giliuosius jos sluoksnius [5]. Būdingi baltosios smegenų medžiagos pažeidimai (matomi KT, MRT) yra vienas iš KD diagnostinių kriterijų (NINDS-AIREN), tačiau jų buvimas nepaneigia AL diagnozės galimybės [2]. Nors baltosios medžiagos pažeidimai dažnesni KD atveju, tačiau jie nustatomi ir sergantiems AL, ypač vėlyvos pradžios, netgi neturintiems insulto rizikos veiksnių [49]. KD taip pat būdinga galvos smegenų atrofija, tačiau ji būna mažiau išreikšta nei AL atveju. KD neturi specifinių atrofijos lokalizacijų, nors kai kurie tyrėjai kaip būdingesnius aprašo nedidelius atrofinius pokyčius kaktinėje bei momeninėje skiltyse, lateralinėje bei medialinėje temporalinės skilties dalyse. Vis dėlto smegenų atrofijos pobūdis KD atveju nėra diagnostškai reikšmingas [48].

*Funkciniai neurovizualiniai tyrimai* – pozitronų emisijos tomografija (PET) ar vieno fotono emisijos KT (SPECT), – gali būti naudingi diferencijuojant KD nuo AL. Šiais tyrimais yra vizualizuojamos būdingos smegenų hipoperfuzijos ir sumažėjusio metabolizmo sritys [5, 48]. Kol kas atlikta labai nedaug funkcinio vaizdavimo studijų, kuriose AL adekvačiai lyginta su kitomis demencijomis. Šių tyrimų duomenimis, bendras SPECT jautrumas ir specifiskumas, atskiriant AL nuo KD, atitinkamai buvo 71% ir 75% [42]. Sergant AL sumažėjęs galvos smegenų metabolizmas, lyginant su kontroliniais asmenimis, stebimas užpakalinėje juostinio vingio dalyje, *precuneus* srityje, smilkininėje-momeninėje srityje, kaktinės skilties žievinėje dalyje. Tuo tarpu smegenų metabolinio aktyvumo pokyčių

<sup>1</sup>DSM-IV, TLK-10, ADDTC, NINDS-AIREN.



pobūdis, sergant KD, nėra aiškiai apibrėžtas. Hipometabolizmo sritys tyrėjų buvo stebėtos galvos smegenų žievės srityse, taip pat ir požievėje bei smegenėlėse – tose srityse, kuriose paprastai nestebimi pokyčiai AL atveju. Vis dėlto kelių atliktų tyrimų rezultatai neleido išskirti KD būdingų galvos smegenų metabolizmo pokyčių visumos [48].

Apibendrinant galima pasakyti, kad vien tik struktūrinių ir funkcinių neurovizualinių tyrimų radiniai šiuo metu neleidžia AL atskirti nuo KD, ypač pažengusios ligos stadijose [4].

**Biocheminiai žymenys.** AL biocheminiais žymenimis yra laikomi *tau* proteinas (NFT komponentas) ir amiloidinis proteinas A 1-42 (sudarantis NP branduolį), randami likvoro arba kraujyje. A 1-42 baltymo koncentracija AL sergančiųjų likvoro būna mažesnė nei kontrolinių to paties amžiaus asmenų. *Tau* baltymo ir fosforilinto *tau* baltymo kiekiai AL sergančiųjų pacientų smegenų skystyje būna reikšmingai didesni nei sveikų vyresnio amžiaus asmenų. Deja, patologiniai A ir *tau* kiekiai randami ir sergant kitomis neurodegeneracinėmis ligomis, taip pat gali būti randami ir sveikiems individams [47]. Dėl savo mažo specifškumo ir jautrumo biocheminiai žymekliai klinikinėje AL diagnostikoje nėra plačiai taikomi, o KD atveju tokių markerių iš viso nėra [1, 5]. Taigi šie laboratoriniai rodikliai nepasižymi pakankamu diagnostiniu tikslumu ir negali pakeisti klinikinės AL diagnostikos [1].

## 2. AL su cerebrovaskuline patologija

Kaip jau minėta, mišri AL ir cerebrovaskulinė patologija gali sudaryti net iki 40% visų demencijos atvejų. Su amžiumi mišrios patologijos tikimybė didėja, tačiau iki šiol nėra ne tik bendro sutarimo dėl šios būklės diagnostinių kriterijų, bet ir vienodos terminologijos (žr. 1 lentelę) [17, 50]. Tarptautinė kraujagyslinės demencijos NINDS-AIREN kriterijų kūrėjų grupė pasiūlė terminą „AL su cerebrovaskuline liga“, argumentuodami tuo, kad kraujagyslinės patologijos reikšmė demencijai kol kas nėra taip gerai iširta, kaip AL sukeltos neuronų degeneracijos ir žūties vaidmuo demencijos patogenezėje. Tad šiuo terminu nusakoma būklė, kai cerebrovaskulinė liga yra reikšminga demencijos patologijos grandis, jau esant AL sukeltiems patologiniams pokyčiams [50]. „Mišrios demencijos“ diagnozė yra ganėtinai neapibrėžta ir gali užkirsti kelią pacientui gauti specifinį gydymą. Manytume, kad „AL su cerebrovaskuline patologija“ yra tinkamesnis ir tikslesnis terminas, atspindintis AL ir cerebrovaskulinės patologijos koegzistavimą bei kliniškai reikšmingą šių dviejų patologijų sąveiką, jei neturime įrodymų, kad cerebrovaskuliniai sutrikimai konkrečiu atveju turi lygiavertę įtaką demencijai išsivystyti, kaip ir neurodegeneracinė patologija.

Kliniškai AL, lydima cerebrovaskulinės ligos, gali pasireikšti įvairiai – būdinga AL ar KD klinika, ar abiejų šių patologijų požymių kombinacija [10], tad nesant patikimų klinikinį šios būklės diagnostinių kriterijų, diferenciacija, ypač su KD, išlieka problematiška. Vertinant klinikinį ir neurovizualinių tyrimų duomenis, visada reikėtų įvertinti: 1. kognityvinių sutrikimų pobūdį ir sunkumą (atminties,

frontalinių ar kitų aukštesniųjų kognityvinių funkcijų); 2. kraujagyslinės kilmės smegenų pažeidimo dydį ir lokalizaciją (simptominiai, „tylūs“ galvos smegenų infarktai, baltosios galvos smegenų medžiagos pokyčiai); 3. galvos smegenų atrofijos pobūdį ir mastą (hipokampo, kaktinės, smilkininės, momeninės srities); 4. kiek kraujagyslinės kilmės smegenų pažeidimas gali paaiškinti kognityvinių sutrikimų pobūdį ir sunkumą. Jei esantis cerebrovaskulinis pažeidimas negali pakankamai paaiškinti kognityvinių sutrikimų, reikėtų svarstyti apie kartu esančios AL galimybę [17].

Konkrečioje klinikinėje situacijoje ne visada lengva cerebrovaskulinės patologijos sukeltą galvos smegenų pažeidimą teisingai etiologiškai susieti su demencijos sindromu. Kalbant apie klinikinį požymius, svarbius diferencijuojant AL nuo KD, vertėtų nepamiršti, kad „gryna“ patologija yra palyginti reta ir vyresnio amžiaus pacientams su kognityvine disfunkcija AL diagnozė neturėtų būti atmeta net ir esant keletui cerebrovaskulinę patologiją patvirtinančių požymių [2]. Cerebrovaskulinė liga gali paskatinti AL manifestaciją, o ištikęs insultas nepanaikina jau esančių AL sukeltų patologinių pokyčių galvos smegenyse.

Gauta:  
2007 11 19

Priimta spaudai:  
2007 12 02

## Literatūra

1. Kuljis RO. Alzheimer's disease. eMedicine World Medical Library <http://www.emedicine.com/neuro/topic13.htm> April 12, 2005.
2. Knopman DS. Dementia and cerebrovascular disease. Mayo Clinic proceedings 2006; 81(2): 223-30.
3. Grossman H, Bergmann C, Parker S. Dementia: a brief review. The Mount Sinai journal of medicine 2006; 73(7).
4. Zekry D, Hauw JJ, Gold G. Mixed dementia: epidemiology, diagnosis and treatment. Journal of the American Geriatrics Society 2002; 50(8): 1431-8.
5. Alagiakrishnan K, Masaki K. Vascular dementia. eMedicine World Medical Library <http://www.emedicine.com/med/topic3150.htm> June 29, 2005.
6. Jellinger KA. Is Alzheimer's disease a vascular disorder? Journal of Alzheimer's disease 2003; 5: 247-50.
7. Selnes OA, Vinters HV. Vascular cognitive impairment. Nature clinical practice. Neurology 2006; 2(10): 538-47.
8. Aguero-Torres H, Kivipelto M, von Strauss E. Rethinking the dementia diagnoses in a population - based study: what is Alzheimer's disease and what is vascular dementia? A study from kungsholmen project. Dementia and geriatric cognitive disorders 2006; 22(3): 244-9.
9. Brown WR, Moody DM, Chalva VR, et al. Cerebrovascular pathology in Alzheimer disease. In: Research and practice in Alzheimer's disease. Vol 5. New York: Springer Publishing Company, 2001; 76-81.
10. Langa KM. Mixed dementia: emerging concepts and implications for treatment and research. Alzheimer's association [http://www.alz.org/alzheimers\\_disease\\_mixed\\_dementia.asp](http://www.alz.org/alzheimers_disease_mixed_dementia.asp) July 22, 2005.
11. Humpel C, Marksteiner J. Cerebrovascular damage as a cause for Alzheimer's disease. Current Neurovascular Research 2005; 2: 341-7.

12. Luchsinger J, Reitz C, Honig LS, et al. Aggregation of Vascular Risk Factors and Risk of incident Alzheimer's disease. *Neurology* 2005; 65(4): 545-51.
13. Beach TG, Wilson JR, Sue LI, et al. Circle of Willis atherosclerosis: association with Alzheimer's disease, neuritic plaques and neurofibrillary tangles. *Acta neuropathologica* 2007; 113(1): 13-21.
14. Kalaria R. Similarities between Alzheimer's disease and vascular dementia. *Journal of the Neurological Sciences* 2002; 203-204: 29-34.
15. Myers RH, Schaefer EJ, Wilson PWF, et al. Apolipoprotein E epsilon-4 association with dementia in a population-based study: the Framingham study. *Neurology* 1996; 46: 673-7.
16. Bird TD, Miller BL. Alzheimer's disease and other dementias. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 16<sup>th</sup> Edition. McGraw-Hill, 2004; 2393-406.
17. Chui HC, Nielsen-Brown N. Vascular cognitive impairment. *Continuum Lifelong Learning Neurology* 2007; 13(2): 109-43.
18. Lin HF, Lai CL, Tai CT, et al. Apolipoprotein E polymorphism in ischemic cerebrovascular diseases and vascular dementia patients in Taiwan. *Neuroepidemiology* 2004; 23(3): 129-34.
19. Nielsen AS, Ravid R, Kamphorst W, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 in an autopsy series of various dementing disorders. *Journal of Alzheimer's disease* 2003; 5(2): 119-25.
20. Orsitto G, Seripa D, Panza F, et al. Apolipoprotein E genotypes in hospitalized elderly patients with vascular dementia. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2007; 23(5): 327-33.
21. Apolipoprotein E. OMIM (Online Mendelian Inheritance of Man; John Hopkins University) base. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=107741>
22. Riddell DR, Zhou H, Comery TA, et al. The LXR agonist TO901317 selectively lowers hippocampal Abeta42 and improves memory in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Molecular and cellular neurosciences* 2007 Jan 25.
23. George AJ, Holsinger RM, McLean CA, et al. APP intracellular domain is increased and soluble Abeta is reduced with diet - induced hypercholesterolemia in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of disease* 2004; 16(1): 124-32.
24. Solomon A, Kareholt I, Ngandu T, et al. Serum cholesterol changes after midlife and late - life cognition: twenty - one - year follow - up study. *Neurology* 2007; 68(10): 751-6.
25. Staessen JA, Richart T, Birkenhäger WH. Less atherosclerosis and lower blood pressure for a meaningful life perspective with more brain. *Hypertension* 2007; 49: 389-400.
26. Kehoe PG, Wilcock GK. Is inhibition of the renin - angiotensin system a new treatment option for Alzheimer's disease? *Lancet Neurology* 2007; 6(4): 373-8.
27. Skoog I, Gustafson D. Update on hypertension and Alzheimer's disease. *Neurological research* 2006; 28(6): 605-11.
28. Skoog I, Gustafson D. Hypertension and related factors in the etiology of Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002; 977: 2-96.
29. Petrovitch H, White LR, Izmirilian G, et al. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary angles, and brain weight at death: the HAAS. Honolulu - Asia aging study. *Neurobiology of Aging* 2000; 21(1): 57-62.
30. Freitag MH, Peila R, Masaki K, et al. Midlife pulse pressure and incidence of dementia: the Honolulu - Asia Aging Study. *Stroke* 2006; 37(1): 33-7.
31. Baumbach GL, Heistad DD. Cerebral circulation in chronic arterial hypertension. *Hypertension* 1988; 12: 89-95.
32. Casserly I, Toopl E. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. *Lancet* 2004; 363(9415): 1139-46.
33. Attems J. Sporadic cerebral amyloid angiopathy: pathology, clinical implications, and possible pathomechanisms. *Acta neuropathologica* 2005; 110(4): 345-59.
34. Merino JG, Hachinski VC. Amyloid angiopathy. *eMedicine World Medical Library* <http://www.emedicine.com/neuro/topic628.htm> Apr 23, 2004.
35. Love S. Contribution of cerebral amyloid angiopathy to Alzheimer's disease. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry* 2004; 75: 1-4.
36. Kalaria RN. The role of cerebral ischemia in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 2000; 21(2): 321-30.
37. Honig LS, Kukull W, Mayeux R. Atherosclerosis and AD: analysis of data from the US National Alzheimer's Coordinating Center. *Neurology* 2005; 64(3): 494-500.
38. Iadecola C, Gorelick PB. Converging pathogenetic mechanisms in vascular and neurodegenerative dementia. *Stroke* 2003; 34: 335-7.
39. Newman AB, Fitzpatrick AL, Lopez O, et al. Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study Cohort. *Journal of the American Geriatrics Society* 2005; 53(7): 1101-7.
40. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *British medical journal (Clinical research ed.)* 2001; 322(7300): 1447-51.
41. Alzheimerio ligos NINCDS-ADRDA diagnostiniai kriterijai. *Neurologijos seminarai* 2000; 2(10): 11-2.
42. Europos neurologų draugijų federacijos nuorodos. Alzheimerio ligos ir kitų demencijų diagnostikos ir gydymo rekomendacijos: EFNS nuorodos. *Neurologijos seminarai* 2007; 11(31): 124-38.
43. Kraujagyslinės demencijos NINDS-AIREN diagnostiniai kriterijai. *Neurologijos seminarai* 2000; 2(10): 13-4.
44. Camicioli R. Distinguishing different dementias. The Canadian review of Alzheimer's disease and other dementias 2006; June. <http://www.stacommunications.com/adreview.html>
45. Zekry D, Duyckaerts C, Belmin J, et al. Alzheimer's disease and brain infarcts in the elderly. *Agreement with neuropathology*. *Journal of Neurology* 2002; 249(11): 1529-34.
46. Pantoni L, Inzitari D. Hachinski's ischemic score and the diagnosis of vascular dementia: a review. *Italian Journal of Neurological Sciences* 1993; 14(7): 539-46.
47. Farlow MR. Alzheimer's disease. *Continuum Lifelong Learning Neurology* 2007; 13(2): 39-68.
48. Whitwell JL, Jack CR. Neuroimaging in dementia. *Continuum Lifelong Learning Neurology* 2007; 13(2): 180-203.
49. Henon H, Pasquier F, Pruvo JP, et al. Relevance of white matter changes to pre- and post - stroke dementia. In: *Research and practice in Alzheimer's disease*. Vol 5. New York: Springer Publishing Company, 2001; 85-9.
50. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43: 250-60.

B. Viesulaitė, G. Kaubrys

## ALZHEIMER'S DISEASE AND VASCULAR PATHOLOGY

### Summary

Alzheimer's disease and vascular dementia are the most common causes of dementia syndrome. These patomorphologically distinct entities are interrelated not only by dementia syndrome, but also by some risk factors, frequent and clinically significant comorbidity. ApoE 4, hypercholesterolemia, arterial hypertension, diabetes mellitus, hyperhomocysteinemia are known vascular risk factors. Large longitudinal, clinico – pathological studies and autopsy series had proven the relationship between these risk factors, associated cerebrovascular pathology and Alzheimer's disease. Mechanisms by which particular vascular risk factors contribute to the pathology of Alzheimer's disease are still un-

known and remain the object of experimental studies. The reduction of the cognitive potential of the brain is the most presumable role of vascular pathology in Alzheimer's disease. Mixed Alzheimer's type and cerebrovascular pathology may contribute up to 40% of dementia cases. However, there is no consensus neither regarding the diagnostic criteria of this mixed pathology nor the terminology. In clinical practice the differentiation between Alzheimer's disease, vascular dementia and Alzheimer's disease with cerebrovascular disease is difficult enough and still remains a significant problem. The correct diagnosis is important not only in choosing an appropriate therapy but also for the prognosis and prophylaxis. The relationship between Alzheimer's disease and cerebrovascular pathology as well as the most important differential issues of Alzheimer's disease and vascular dementia are discussed in this paper.

**Keywords:** Alzheimer's disease, vascular dementia, Alzheimer's disease with cerebrovascular disease, vascular risk factors, differential diagnosis.