

Alzheimerova choroba a zmiešaná demencia – jedna entita alebo dve?

MUDr. Stanislav Šutovský, PhD.¹, MUDr. Mária Kráľová, PhD.², MUDr. Ľubomíra Izáková, PhD.²,
prof. MUDr. Peter Turčáni, PhD.¹

¹I. neurologická klinika LF UK a UN Bratislava

²Psychiatrická klinika LF UK a UN Bratislava

Zmiešaná demencia sa ako klinicko-patologický pojem vzťahuje na kombináciu neurodegeneratívneho a cerebrovaskulárneho procesu s predpokladom, že oba procesy prispievajú podobnou mierou na vývoj kognitívneho deficitu. V starnúcom mozgu pribúda neurodegeneratívna aj cerebrovaskulárna patológia, ktoré sa môžu v klinickom obraze prejavovať rôznou mierou. V našej práci prinášame súhrnný pohľad na klinicko-patologické interakcie medzi obidvomi patológiami. Snažíme sa vymedziť hranice zmiešanej demencie a v súlade s dostupnými literárnymi údajmi analyzujeme jej predpokladanú prevalenciu, sumarizujeme pohľady na diagnostické kritériá a klinické charakteristiky.

KLúčové slová: Alzheimerova choroba, zmiešaná demencia, vaskulárna demencia, subkortikálna aterosklerotická encefalopatia, kognitívny deficit.

Alzheimer's disease and mixed dementia – one entity or two?

Mixed dementia refers to a combination of neurodegenerative and cerebrovascular process with a presumption of an equal contribution of both pathologies on the cognitive deficit. Neurodegenerative and cerebrovascular pathology increases in an aging brain and that can present clinically in a different extent. In our work we summarize clinical and pathological interactions between both pathologies. We try to determine the borders of mixed dementia and in accordance with data available so far we analyse mixed dementia anticipated prevalence and summarise diagnostic criteria and clinical characteristics.

Key words: Alzheimer's disease, mixed dementia, vascular dementia, subcortical atherosclerotic encephalopathy, cognitive decline.

Neurol. prax 2012; 13(1): 26–30

Zoznam skratiek

AD – Alzheimerova choroba

ADDTc – Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Criteria for Ischemic Vascular Dementia

CERAD – Consortium to Establish A Registry for Alzheimer's Disease

K – kontrola

NINDS-AIREN – National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences

VaD – vaskulárna demencia

ZD – zmiešaná demencia

Alzheimerovského typu, ale aj charakteristiky vaskulárnej demencie s vaskulárnymi rizikovými faktormi, vyšším Hachinského skóre a viacpočetnými vaskulárnymi léziami v MR obraze.

Alzheimerova choroba

Alzheimerova choroba je najčastejšou príčinou demencie vo vyspelých krajinách. Na jej vzniku sa podieľajú genetické faktory, ich epigenetické determinanty a faktory prostredia. Presný spôsob komunikácie týchto troch kompartmentov pri vývoji ochorenia nie je objasnený. Hlavným histopatologickým znakom Alzheimerovej choroby sú intracelulárne uložené neurofibrilárne kľbká a extracelulárne amyloidné plaky. Neurofibrilárne kľbká sú zložené z patologicky zmeneného (skráteneho a hyperfosforylovaného) tau proteínu (Grundke-Iqbal et al., 1986) a amyloidné plaky z abnormného metabolitu amyloidového prekurzorového proteínu (APP) – β -amyloidu (Glennner, Wong, 1984).

Prvé miesta postihnuté neurofibrilárnou (tau proteínovou) patológiou sú transentorinálny kortex, za ktorým nasleduje entorinálny kortex, subikulum a CA1 neuróny hipokampálnej formácie. Následne sa Tau proteínová patológia šíri do temporálneho izokortexu a asociačných

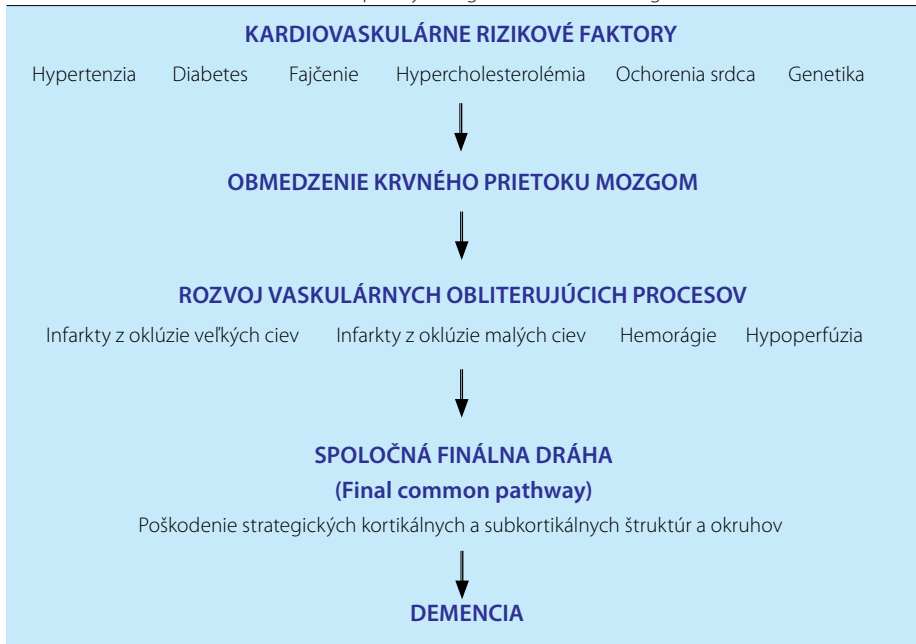
areí parietálneho laloka. Beta amyloidná patológia je v mozgu viac dispergovaná a s vývojom ochorenia postupuje opačne – teda od izokortexu do archikortexu, pričom prvé bývajú postihnuté asociačné arey parietálneho laloka a až v pokročilých štádiách ochorenia vidíme senilné (amyloidové) plaky v archikortexe (hipokampe, entorinálnom kortexe a príľahlých areách) (Alafuzoff et al., 2008). Na histopatologickú stratifikáciu patologického procesu pri Alzheimerovej chorobe používame Braakove kritériá (Braak et Braak, 1991). Na základe nich rozoznávame šesť štádií (I – II transentorinálne štádium, III – IV limbické štádium, V – VI izokortikálne štádium). Uvedené štádiá korelujú so stupňom kognitívneho deficitu.

Vaskulárna demencia

Cerebrovaskulárne ochorenie je po Alzheimerovej chorobe druhou najčastejšou príčinou demencie. Demencia nadväzujúca na cerebrovaskulárne ochorenie bola prvotne popisovaná ako aterosklerotická demencia, neskôr ako vaskulárna demencia, dnes je postupne nahrádzaná termínom vaskulárny kognitívny deficit (vascular cognitive impairment alebo vascular cognitive disorder). Všeobecne zaužívaný termín

Úvod

V súčasnosti prebieha v oblasti demencií stála diskusia ohľadom vymedzenia hraníc jednotlivých subtypov demencie – Alzheimerova choroba ako prototyp neurodegeneratívneho ochorenia na jednej strane a vaskulárna demencia ako prototyp cerebrovaskulárneho ochorenia na strane druhej. Medzi týmito dvomi krajnými jednotkami je prechodová zóna, ktorá tvorí kontinuum od jednej entity k druhej. Pacienti spadajúci do tejto oblasti majú charakteristiky aj neurodegeneratívneho procesu s poruchou pamätového vzorca

Obrázok 1. Schematické znázornenie patofyziológie vaskulárneho kognitívneho deficitu

vaskulárna demencia predstavuje heterogénnu skupinu rôznych typov vaskulárnej patológie so špecifickým vplyvom na kogníciu a pridruženými fokálnymi neurologickými príznakmi. Klinická prezentácia vaskulárnej demencie varíuje v širokom rozmedzí v závislosti od typu a lokalizácie lézie. Vo všeobecnosti ju môžeme rozdeliť do dvoch skupín: 1. kognitívne a behaviorálne príznaky a 2. motorické príznaky.

Hlavné typy vaskulárnych lézií asociovaných s kognitívnym deficitom (Jellinger et al., 2008):

1. Klasická multiinfarktová encefalopatia

Viacpočetné rozsiahle infarkty v kortikálnych a subkortikálnych štruktúrach (biela hmota hemisfér, bazálne gangliá, talamus), zodpovedajúce teritóriám hlavných cerebrálnych tepien (*a. cerebri anterior*, *a. cerebri media*, *a. cerebri posterior*). Kognitívny deficit sa odvíja v závislosti od lokalizácie kortikálneho infarktu.

2. Demencia na podklade strategických infarktov

Infarkty lokalizované v strategických regiónoch mozgu môžu byť samostatnou príčinou kognitívneho deficitu až demencie. Ako samostatná podjednotka sú vymedzené hlavne za účelom podčiarknutia „strategickosti“ určitých regiónov, v ktorých aj objemovo malé infarkty môžu spôsobiť významný kognitívny deficit. Medzi kortikálne strategické regióny zaradujeme hipokampus, gyrus angularis, orbitofrontálny kortex, parietálny kortex, gyrus cynguli. K subkortikálnym patrí hlavne talamus a bazálne gangliá.

3. Mikroangiopatická demencia

Lakúny, status lacunaris, mikroinfarkty, subkortikálna aterosklerotická encefalopatia

Spoločným menovateľom týchto patologických lézií je postihnutie malých ciev a penetrujúcich artérií, ktoré zásobujú hlboké štruktúry bielej hmoty mozgu (small vessel disease). Ich anatomickou zvláštnosťou je ostrý až pravouhlý odstup od kmeňovej artérie a dlhý priebeh bielou hmotou v koronárnej rovine, čo ich predisponuje k výraznej vnímavosti na aterosklerotické postihnutie. Pri ateroskleróze sa ich lúmen zužuje na kritickú úroveň so vznikom oklúzií, ktoré majú za následok izolované alebo mnohopočetné lakunárne infarkty (do 15 mm), ktoré môžu splyvať do difúznejších lézií postihujúcich hlavne periventrikulárnu bielu hmotu. S progresiou aterosklerózy sa okluzívny proces presúva proximálnejšie, teda bližšie ku kmeňovej artérii so vznikom difúzných ischemizovaných oblastí siahajúcich od komôr až do hĺbky bielej hmoty hemisfér v závislosti od stupňa poškodenia. Uvedené ischemické oblasti sú v CT obraze viditeľné ako difúzne splyvajúce hypodenzné arey lokalizované hlavne periventrikulárne, rádiologicky označované ako leukoaraióza. V MR obraze sa javia ako hyperintenzitné lézie v T2 a FLAIR vážení. Klinicky v súčasnosti tento stav označujeme ako subkortikálna aterosklerotická encefalopatia.

Uvedené tri formy vaskulárneho kognitívneho deficitu sú spravidla v najužšej koincidencii s alzheimerovskou patológiou pri rozvoji zmiešanej demencie.

Nasledujúce formy vaskulárnej demencie takisto môžu vyústiť do kognitívneho deficitu, ich koincidencia s alzheimerovskou patológiou pri rozvoji zmiešanej demencie je však menej častá. Patrí sem:

4. Posthemoragická demencia

Všetky formy intrakraniálnej hemorágie môžu vyúsťovať do vaskulárne podmieneného kognitívneho deficitu a pri závažnejšom postihnutí až do demenčného syndrómu. Najčastejšie sa s ním stretávame pri intracerebrálnej hemorágii, nasleduje subarachnoidálna hemorágia a mikrohemorágie.

5. Vaskulárny kognitívny deficit na podklade venózných infarktov

Pri závažných formách trombózy mozgových splavov a trombózy Galenovej vény sa okrem fokálnej neurologickej symptomatológie spravidla vyvíja aj kognitívny deficit. Jeho závažnosť závisí, podobne ako pri ostatných vaskulárnych léziách, od miesta a rozsahu postihnutia mozgového tkaniva.

6. Laminárna kortikálna nekróza hlavne v oblastiach hraníc vaskulárnych teritórií

Pojem laminárna kortikálna nekróza má predovšetkým histopatologický rozmer. Vztahuje sa na lézie lokalizované na hraniciach vaskulárnych teritórií, hlavne na kortiko-subkortikálnej hranici. V týchto lokalitách dochádza k prekryvaniu cievného zásobenia prostredníctvom vetiev povrchových kortikálnych artérií a penetrujúcich artérií zásobujúcich bielu hmotu. Pri kritickej cirkulácii dochádza v predisponovaných regiónoch k ischemizácii, s tvorbou ischemických lézií, ktoré sú veľkostne spravidla menšie ako lakunárny infarkt a môžu uniknúť diagnostike zobrazovacími metódami. Často sa identifikujú až pri histopatologickom rozbere.

Zmiešaná demencia

Pacienti s Alzheimerovou chorobou môžu mať rôzne vyjadrenú vaskulárnu patológiu v mozgu. Jej intenzita závisí od miery expresie vaskulárnych rizikových faktorov, ich množstva, závažnosti a vzájomnej synergie. Podobne ako pri vaskulárnej demencii sa vaskulárne rizikové faktory môžu premietnuť do rôznych koncových patológií. Jedným z prejavov je okluzívny proces veľkých artérií vedúci ku kortikálnemu infarktu. Ak sú takéto infarkty lokalizované v strategických regiónoch, môže dôjsť ku skokovitému zhoršeniu už predtým sa vyvíjajúceho kognitívneho deficitu. Ďalší z prejavov, podobne ako pri vaskulárnej demencii, je ateroskleróza penetrujúcich artérií

Tabuľka 1. Prevalencia zmiešanej demencie v autoptických štúdiách (podľa Jellinger et al., 2007)

Štúdia	Počet vyšetrených pacientov	Počet zmiešaných patológií	%
Tomlinson et al., (1970)	50	9	18,00
Todorov et al., (1975)	776	250	32,0
Molsä et al., (1985)	58	6	10,3
Ulrich et al., (1986)	54	6	11,0
Alafuzoff et al., (1987)	55	15	27,0
Joachim et al., (1988)	150	10	7,0
Boller et al., (1989)	54	2	3,7
Jellinger et al., (1990)	675	53	7,9
Brun et al., (1994)	175	63	36,0
Ince et al., (1995)	69	4	5,9
Knopman et al., (2003)	81	10	12,2
Jellinger et al., (2007) (demencia/klinická AD)	1 500/830	68/20	4,6/2,4

vedúca k drobným lakunárnym iktom a lakúnám bielej hmoty a bazálnych ganglií (status lacunaris) s typickými prejavmi. „Small vessel disease“ môže takisto viesť k difúznej subkortikálnej aterosklerotickej encefalopatii. Prezentácia neurodegeneratívnej aj vaskulárnej patológie u konkrétneho pacienta teda závisí od rozsahu a charakteru konkrétnej patológie v mozgu.

Je teda zmiešaná demencia len spojenie dvoch patologických procesov, ktoré prebiehajú v jednom čase v mozgu, pričom každý má svoje viac-menej presné genetické a environmentálne determinanty? Alebo je to komplexný proces, kde klinická prezentácia je výsledkom synergického pôsobenia oboch patológií?

O vzájomných prepojeniach sa diskutuje, dôkazy o nich sú však stále nejednoznačné. Aterosklerotický proces postihujúci mozgové cievy môže podporovať neurodegeneráciu mechanizmami súvisiacimi s oxidatívnym stresom a zlyhávaním reparačných mechanizmov. Proces degenerácie s neurofibrilárnou a beta amyloidovou patológiou podporuje amyloidnú angiopatiu, ktorá potencuje oklúzívny vaskulárny proces.

Diagnostické kritériá

Kritériá pre zmiešanú demenciu sú variabilné a viackrát bola vznesená otázka, či má byť zmiešaná demencia považovaná za samostatnú entitu. CERAD klasifikácia neobsahuje zmiešanú demenciu ako samostatnú entitu (Mirra et al., 1991). ADDTC kritériá zmiešanú demenciu pripúšťajú vtedy, ak je u pacientov s Alzheimerovou chorobou dokázaný príčinný vzťah vaskulárnych lézií k demencii (Chui et al., 1992). NINDS-AIREN kritériá (Román et al., 1993) obsahujú termín „Alzheimer disease with cerebrovascular disease“, ktorý je rezervovaný pre pacientov spĺňajúcich klinické kritériá pravdepodobnej Alzheimerovej

choroby s preukázanými klinickými a neurozobrazovacími známkami cerebrovaskulárneho postihnutia. Jellinger odporúča na stanovenie diagnózy zmiešanej demencie kombináciu histopatologicky dokázanej Alzheimerovej choroby s histopatologicky dokázanou cerebrovaskulárnou patológiou v kortexe, bazálnych gangliách, talame, hipokampe a v bielej hmote s celkovým objemom nad 30 ml (Jellinger et al., 2007). Situácia je komplikovaná okrem iného aj skutočnosťou, že množstvo jedincov v pokročilom veku obsahuje rôznu stupeň alzheimerovskej aj cerebrovaskulárnej patológie, nenapĺňajú však klinické kritériá demencie.

Epidemiológia

Zisťovanie prevalencie zmiešanej demencie sa opiera o klinické, ale hlavne o histopatologické štúdie. Hodnoty výrazne varíujú od 2 % po 56 % s priemerom 9 – 15 %. Spomedzi neurodegeneratívnych ochorení je najvyššia prevalencia cerebrovaskulárnych lézií vo vzorkách pacientov, ktorí boli klinicky zhodnotení ako Alzheimerova choroba alebo zmiešaná demencia. Za nimi nasleduje Parkinsonova choroba a Demencia s Lewyho telieskami (Jellinger et al., 2007). Tento nález poukazuje na fakt, že významné percento pacientov s demenciou spĺňa klinické aj histopatologické kritériá pre zmiešanú demenciu, avšak pre neprítomnosť všeobecne akceptovaných kritérií sú zaradení do skupiny Alzheimerovej choroby, prípadne do skupiny Alzheimerovej choroby s cerebrovaskulárnou patológiou. Retrospektívne aj prospektívne štúdie zamerané na posúdenie cerebrovaskulárnej patológie pri Alzheimerovej chorobe sú zaťažené výraznou heterogenitou, ktorá vyplýva z rôzneho počtu pacientov v jednotlivých štúdiách, inklúzných a exklúzných kritérií, stupňa kognitívneho deficitu, stupňa závažnosti

alzheimerovskej a cerebrovaskulárnej patológie a podobne. Napriek tomu informácie z doteraz realizovaných štúdií poukazujú na nezanedbateľné percento zmiešaných patológií vo vzorkách pacientov s demenciou (tabuľka 1).

Vzťah medzi alzheimerovskou a vaskulárnou patológiou a kognitívnym deficitom

Medzi alzheimerovskou patológiou (hlavne tauproteínovou) a kognitívnym deficitom je potvrdená korelácia. Miera neurofibrilárnej patológie v hipokampálnej formácii priamoúmerne koreluje s mierou kognitívneho deficitu. Koreláciu medzi vaskulárnou patológiou a kognitívnym deficitom je počas života pacienta ťažké stanoviť aj napriek podrobnému zhodnoteniu psychometrických testov a zobrazovacích metód. Patológ nie je v lepšej pozícii ako klinik pri hodnotení kauzálneho vzťahu medzi vaskulárnymi léziami a demenciou. Vo vzorkách, v ktorých je preukázateľná alzheimerovská patológia a takisto preukázateľná cerebrovaskulárna patológia, zohráva významnú úlohu lokalizácia a rozmer vaskulárnych lézií. Všeobecne je akceptované, že vaskulárne lézie v strategických regiónoch (hipokampus, kortex, talamus, bazálne gangliá) majú väčší potenciál kauzality ako lézie lokalizované dispergovane v bielej hmote. Pri dispergovaných léziách bielej hmoty mimo strategických regiónov sa spravidla klinik aj patológ opierajú o ich množstvo a celkový objem (viac ako 30 ml).

Súbežne s vekom pribúda alzheimerovská patológia aj vaskulárne lézie. U pacienta s preklinickou alzheimerovskou patológiou môžu pribúdajúce vaskulárne lézie demaskovať kognitívny deficit. Závažnosť kognitívneho deficitu koreluje s veľkosťou a umiestnením vaskulárnych lézií, hlavne ak sú lokalizované v strategických regiónoch a v asociačných areách (Corbett et al., 1994). V literatúre často spomínaná Nun study (Snowdon et al., 2007) realizovaná na populácii 102 rádoých sestier preukázala, že participantky s klinickým obrazom demencie mali najčastejšie alzheimerovskú patológiu II. – IV. stupňa podľa Braaka a lakunárne infarkty v strategických regiónoch. Participantky len s alzheimerovskou patológiou alebo len s lakunárnymi infarktami mali signifikantne nižšiu prevalenciu demencie. Inými slovami, rádoé sestry so zmiešanou patológiou mali demenciu častejšie ako ich kolegyne s izolovanými patológiami. Tento nález potvrdzuje synergický a potencujúci efekt vaskulárnych lézií na prejavenie sa kognitívneho deficitu u nositeľov alzheimerovskej patológie.

Na druhej strane však podľa prác Jellingera najťažší stupeň kognitívneho deficitu (MMSE

Tabuľka 2. Lézie pri Alzheimerovej chorobe (AD), vaskulárnej demencii (VaD), zmiešanej demencii (ZD) a vekovo primeraných kontrol (K) (Jellinger et al., 2005; Kalaria et al., 2004)

Patologická lézia	AD (%)	VaD (%)	ZD (%)	K (%)
Cerebrálna amyloidná angiopatia	98	30	~ 90	23 – 45
Mikroangiopatia (Small vessel disease)	~ 50	> 50	> 50	~ 20
Infarkty	10 – 20	100	30 – 40	> 10
Mikroinfarkty a lakúny	30 – 46	70	60 – 70	17 – 21
Strata cholinergických synáps	75	40	~ 70	-

2,1) mali pacienti, u ktorých bola klinicky aj histopatologicky potvrdená „čistá“ Alzheimerova choroba (Braak 5,2) – bez hyperintenzitných lézií v zobrazovacích metódach a bez cerebrovaskulárnej patológie post mortem. U pacientov so zmiešanou patológiou – alzheimerovskou (Braak 4,6 – 5,2) a vaskulárnou v zmysle lakunárneho stavu alebo menších subkortikálnych infarctov bol MMSE 5,6 – 8,8. Najvyšší MMSE 4,6 – 13 mali pacienti s vaskulárnou patológiou charakteru subkortikálnej aterosklerotickej encefalopatie, ktorí mali zároveň najnižší stupeň alzheimerovskej patológie (Braak 1,0 – 1,8) (Jellinger et al., 2007). Synergizujúci vplyv vaskulárnych lézií na kognitívny deficit, hlavne ak sú umiestnené v strategických regiónoch, je nesporný. Takisto je však nesporná vedúca úloha neurofibrilárnej (tauproteínovej) patológie na rozvoj pamäťovej poruchy typickej pre Alzheimerovu chorobu.

Fokálna neurologická symptomatológia nadväzujúca na cerebrovaskulárne postihnutie

V súčinnosti s ďalšími štúdiami (LADIS study, Inzitari et al., 2009) cerebrovaskulárna patológia spôsobuje u jej nositeľov okrem kognitívneho deficitu komplexnejšiu neurologickú symptomatológiu. Jej lokalizácia v prefrontálnom kortexe má za následok apatiu, dezinhibíciu, poruchy správania a osobnosti, pri postihnutí pyramídových dráh rôzne stupne motorického postihnutia, pri léziách v bazálnych gangliách prejavy vaskulárneho parkinsonizmu, prípadne dystonického syndrómu. Lézie parietálneho laloka spôsobujú poruchu fatických, praktických a gnostických funkcií. S poruchou exekutívnych funkcií sa stretávame pri výraznejšom postihnutí frontálneho a parietálneho laloka. Organická depresívna porucha je častý pridružený príznak cerebrovaskulárneho ochorenia. Má komplexnejšie pozadie, na ktorom sa podieľa zmenená konektivita mozgu, zhoršená synaptická plasticita a lézie v strategických regiónoch. Pri rozsiahlejšom postihnutí mozgu vaskulárnou patológiou sa stretávame s kombináciami uvedených klinických symptómov, ktoré spravidla vekom narastajú.

Distribúcia cerebrovaskulárnych lézií pri Alzheimerovej chorobe, vaskulárnej demencii a zmiešanej demencii

Pri Alzheimerovej chorobe s miernou cerebrovaskulárnou patológiou sú malé lakúny a samostatné alebo mnohopočetné lakunárne infarkty hlavným druhom lézií. Pri zmiešanej demencii sú histopatologicky častejšími lobárne a väčšie infarkty a infarkty v strategických regiónoch (Jellinger et al., 2007). Mierna Alzheimerovská patológia (Braak 1 – 3) spravidla spôsobuje mierny kognitívny deficit, v spojení s miernou cerebrovaskulárnou patológiou môže vyústiť do demencie. Avšak mierna samostatná cerebrovaskulárna patológia (ktorá je prítomná pri 10 – 40% kontrol) spravidla nespôsobuje klinicky evidentný kognitívny deficit.

Patogenetické interakcie medzi cerebrovaskulárnou a alzheimerovskou patológiou

Mikrovaskulárne zmeny v starnúcom mozgu a pri Alzheimerovej chorobe poškodzujú cerebrálnu vaskulatúru. Spôsobujú zníženie perfúzie a oxidatívneho metabolizmu s následným dopadom na poškodenie hematoencefalickej bariéry. Nasledujú dystrofické zmeny a zánik neurónov, glióza a strata myelínu. Výsledkom tohto procesu je komplex zmien, ktoré klinicky aj histopatologicky hodnotíme ako vaskulárnu demenciu. Hypoperfúzia a z nej rezultujúci glukózový hypometabolizmus a oxidatívny stres takisto zhoršujú metabolizmus APP. Tým podporujú tvorbu amyloidu beta a následné ukladenie jeho depozitov v extracelulárnom prostredí a v stenách ciev v rámci procesu cerebrálnej amyloidnej angiopatie. Do akej miery tieto procesy podporujú poškodenie Tau proteínu nie je známe. Na druhej strane, cerebrálna amyloidná angiopatia podporuje pri Alzheimerovej chorobe hypoperfúziu a následne ischemické zmeny v mozgovom tkanive. Vzájomné prepojenie týchto dvoch procesov je v niektorých oblastiach známe, avšak komplexnejšie interakcie alzheimerovskej a cerebrovaskulárnej patológie sú

stále predmetom výskumu. Takisto je predmetom výskumu a diskusie, či vaskulárna patológia zásadným spôsobom podporuje neurodegeneratívny proces. Na druhej strane, veľké percento pacientov s čistou Alzheimerovou chorobou síce vykazuje cerebrálnu amyloidnú angiopatiu, ale má len minimálne ischemické zmeny.

Terapeutické stratégie

Terapia zmiešanej demencie je sumáciou terapie Alzheimerovej choroby a vaskulárnej demencie. Podobne ako pri Alzheimerovej chorobe sú indikované inhibitory acetylcholinesterázy v rozmedzí MMSE 13 – 24 a Memantín v rozmedzí MMSE 8 – 17 (indikáčne obmedzenia platné pre Slovenskú republiku). Ako podporná liečba môžu byť podávané prípravky s obsahom Ginko biloba alebo nootropiká. V rámci prevencie ďalšieho vzniku vaskulárnych lézií, respektíve prevencie ich veľkostnej progresie, podávame antiagreganciá.

Zhrnutie a poznámky pre prax

- Základným predpokladom pre stanovenie diagnózy zmiešanej demencie je pomerne až ekválne zastúpenie vaskulárneho a neurodegeneratívneho komponentu
- Klinická expresia vaskulárneho komponentu je v zmiešaných prípadoch výrazne závislá od typu lézie a jej lokalizácie
- Najvýraznejší vplyv na progresiu kognitívneho deficitu majú lézie v strategických regiónoch (thalamus, bazálne gangliá, kortex, hipokampálna formácia)
- Periventriculárne a rozsiahle difúzne demyelinizácie majú komplexný dopad na kognitívne a behaviorálne funkcie a takisto na motoriku

Záver

Vzhľadom na to, že zmiešaná demencia vyplýva kontinuum medzi Alzheimerovou chorobou a vaskulárnou demenciou, je ťažké vymedziť jej presné hranice. Pacienti s alzheimerovskou aj cerebrovaskulárnou patológiou majú charakteristiky neurodegeneratívneho procesu s typickou klinickou prezentáciou aj charakteristiky vaskulárneho cerebrálneho postihnutia, klinicky sa prezentujúceho v závislosti od rozsahu, lokalizácie a charakteru lézií. V súčinnosti so zdokonaľovaním sa zobrazovacích metód, hlavne volumetrie vaskulárnych lézií, v rámci väčších klinických štúdií, vzrastá potenciál bližšie objasniť príčinné vzťahy medzi vaskulárnymi léziami a kognitívnym deficitom a tým bližšie charakterizovať aj zmiešanú demenciu. Vaskulárne zmeny sú časté u starnúcej populácie aj u pacientov s Alzheimerovou chorobou. Nie každá vas-

kulárna zmena sa klinicky prejaví a tie, ktoré sa prejavia nemusia ešte spôsobiť kognitívny deficit. Z tohto pohľadu je dôležité ovládať klinickú prezentáciu jednotlivých typov vaskulárnych zmien a individuálne zhodnotiť možný kauzálny vzťah konkrétnej lézie s prihliadnutím na jej charakter, lokalizáciu a rozmer na vývoj kognitívneho deficitu u pacienta. Termín zmiešaná demencia sa v klinickej praxi využíva často, dôležité je, aby jeho použitie bolo podložené zhodnotením všetkých vyššie uvedených skutočností. Ak by sme mali na záver odpovedať na otázku, ktorú sme si položili v nadpise – či Alzheimerova choroba a zmiešaná demencia je jedna entita alebo dve? – odpovedali by sme, že zmiešaná demencia je klinicko-patologické kontinuum medzi Alzheimerovou chorobou a vaskulárnou demenciou.

Literatúra

- Alafuzoff I, Arzberger T, Al-Sarraj S, Bodi I, Bogdanovic N, Braak H, Bugiani O, Del-Tredici K, Ferrer I, Gelpi E, Giaccone G, Graeber MB, Ince P, Kamphorst W, King A, Korkolopoulou P, Kovács GG, Larionov S, Meyronet D, Monoranu C, Parchi P, Patouris E, Roggendorf W, Seilhean D, Tagliavini F, Stadelmann C, Streichenberger N, Thal DR, Wharton SB, Kretschmar H. Staging of neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease: a study of the Brain Net Europe Consortium. *Brain Pathol.* 2008 Oct; 18(4): 484–496.
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 1991; 82(4): 239–259.
- Corbett A, Bennett H, Kos S. Cognitive dysfunction fol-

lowing subcortical infarction. *Arch Neurol.* 1994 Oct; 51(10): 999–1007.

- Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984 Aug 16; 122(3): 1131–1135.
- Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Quinlan M, Tung YC, Zaidi MS, Wisniewski HM. Microtubule-associated protein tau. A component of Alzheimer paired helical filaments. *J Biol Chem.* 1986 May 5; 261(13): 6084–6089.
- Chui HC, Victoroff JJ, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology.* 1992 Mar; 42(3 Pt 1): 473–80.
- Chui HC. Vascular cognitive impairment: today and tomorrow. *Alzheimers Dement.* 2006 Jul; 2(3): 185–194.
- Inzitari D, Pracucci G, Poggesi A, Carlucci G, Barkhof F, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Ferro JM, Hennerici M, Langhorne P, O'Brien J, Scheltens P, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Pantoni L; LADIS Study Group. Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort. *BMJ.* 2009 Jul 6; 339: 2477.
- Jellinger KA, Attems J. Neuropathological evaluation of mixed dementia. *J Neurol Sci.* 2007 Jun 15; 257(1–2): 80–7.
- Jellinger KA, Attems J. Prevalence and pathogenic role of cerebrovascular lesions in Alzheimer disease. *J Neurol Sci.* 2005 Mar 15; 229–230: 37–41.
- Jellinger KA. Understanding the pathology of vascular cognitive impairment. *J Neurol Sci.* 2005 Mar 15; 229–230: 57–63.
- Jellinger KA. The enigma of mixed dementia. *Alzheimers Dement.* 2007 Jan; 3(1): 40–53.
- Jellinger KA. The pathology of „vascular dementia“: a critical update. *J Alzheimers Dis.* 2008 May; 14(1): 107–123.
- Kalaria RN, Kenny RA, Ballard CG, Perry R, Ince P, Polvikoski T.

Towards defining the neuropathological substrates of vascular dementia. *J Neurol Sci.* 2004 Nov 15; 226(1–2): 75–80.

- Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumi SM, Crain BJ, Brownlee LM, Vogel FS, Hughes JP, van Belle G, Berg L. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology.* 1991 Apr; 41(4): 479–486.
- Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology.* 1993, Feb; 43(2): 250–260.
- Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA.* 1997 Mar 12; 277(10): 813–817.

Publikácia vznikla v rámci projektu „Dobudovanie centra excelentnosti pre náhle cievne mozgové príhody na Lekárskej fakulte UK v Bratislave“ spolufinancovaného zo zdrojov ES z Európskeho fondu regionálneho rozvoja – Podporujeme výskumné aktivity na Slovensku.

Článok prijatý redakciou: 16. 8. 2011
Článok prijatý k publikácii: 31. 10. 2011

MUDr. Stanislav Šutovský, Ph.D.

1. neurologická klinika LF UK a UN Bratislava
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
nilusuto@gmail.com



Publikujeme v zahraničí

Identification of RNF213 as a susceptibility gene for moyamoya disease and its possible role in vascular development

Identifikácia RNF213 ako genu náchylnosti k onemocneniu moyamoya a jeho možná úloha v cievnom vývoji

Liu W., Morito D., Takashima S., Mineharu Y., Kobayashi H., Hitomi T., Hashikata H., Matsuura N., Yamazaki S., Toyoda A., Kikuta K., Takagi Y., Harada K. H., Fujiyama A., Herzig R., Kirschek B., Zou L., Kim J. E., Kitakaze M., Miyamoto S., Nagata K., Hashimoto N., Koizumi A.

Úvod: Onemocnenie moyamoya je idiopatickou cievnu poruchou intrakraniálnych arterií. Lokus náchylnosti k tomuto onemocneniu bol v japonských rodinách zmapovaný na 17q25.3, ale gen náchylnosti k tomuto onemocneniu je neznámý.

Metodika/základní výsledky: Vazbová analýza přes celou šíři genomu v osmi třígeneračních rodinách s onemocněním moyamoya odhalila vazbu na 17q25.3 ($P < 10^{-4}$). Jemné mapování ukázalo 1,5Mb lokus onemocnění ohraničený D17S1806 a rs2280147. Provedli jsme exomovou analýzu u osmi značených případů v těchto rodinách s filtrováním výsledků pomocí Ng kritérií. V 1,5Mb lokusu u osmi značených případů byla varianta p.N321S v PCMTD1 a p.R4810K v RNF213. Variantu p.N321S v PCMTD1 nebylo možno potvrdit Sangerovou metodou. Sekvencování RNF213 ve 42 značených případech potvrdilo p.R4810K a odhalilo ji jako jedinou neregistrovanou variantu. Genotypizace 39 jednonukleotidových polymorfizmů okolo RNF213 odhalila zakladatelský haplotyp přenášený ve 42 rodinách. Sekvencování 260kb oblasti pokrývající zakladatelský haplotyp v jednom značeném případě neprokázalo žádné varianty kódování kromě p.R4810K. Studie případů a kontrol prokázala silnou asociaci mezi p.R4810K a onemocněním moyamoya ve východoasijské populaci (251 případů a 707 kontrol) s odds ratio

111,8 ($P = 10^{-119}$). Sekvencování RNF213 u východoasijských případů odhalilo další nové varianty: p.D4863N, p.E4950D, p.A5021V, p.D5160E a p.E5176G. Mezi kavkazskými případy byly zjištěny varianty p.N3962D, p.D4013N, p.R4062Q a p.P4608S. RNF213 kóduje 591kDa cytosolový protein, který ovládá dvě funkční domény: Walker motif a doménu Ring finger. Tyto se projevují ATPázovou a ubikvitin ligázovou aktivitou. Ačkoli mutantní alely (p.R4810K nebo p.D4013N v doméně RING) neovlivnily úroveň přepisu nebo ubikvitinační aktivitu, vyřazení RNF213 u zebrafish způsobilo nepravidelné vytváření stěny v kmenových cévách a abnormální růst cév.

Závěr/význam: Poskytujeme důkaz svědčící poprvé o silném vztahu RNF213 ke genetické náchylnosti k onemocnění moyamoya.

PLoS ONE 2011; 6(7): e22542. (IF 4,411).

prof. MUDr. Roman Herzig, Ph.D., FESO
Komplexní cerebrovaskulární centrum
Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc