

# DEMENCE KOT SPEKTER: OD ALZHEIMERJEVE, PREKO MEŠANE DO VASKULARNE DEMENCE

Zvezdan Pirtošek\*

## UVOD

S tem prispevkom bi želel spremeniti paradigmo obravnave vaskularnih demenc (VaD). S patomorfološkimi raziskavami in kliničnimi izkušnjami so pokazali, da prehod med posameznimi vrstami demenc ni oster. Govorimo lahko o spektru demenc: od čiste Alzheimerjeve preko mešane do relativno redke čiste VaD. V ambulantni bomo torej videvali predvsem bolnike z Alzheimerjevo in mešano demenco. Za obe demenci je značilna motnja v holinergični transmisiji in propad nikotinskih receptorjev. Gre za dragoceno spoznanje, ki mora oblikovati tudi terapevtski pristop.

## DEMENCE – ČISTE VRSTE ALI SPEKTER

Kot ugotavljajo v epidemioloških raziskavah, je Alzheimerjeva bolezen (AB) najpogostejši vzrok demence. Prisotna je pri 50 – 75 % vseh bolnikov z demenco (17). Prevalenca VaD in demence Lewijevih telesc ni natančno ugotovljena, tradicionalno pa velja, da vsaka prizadene 15 – 20 % bolnikov (23, 25).

Večina diagnostičnih kriterijev za demenco, vključno z DSM-IV, skuša ostro ločevati med posameznimi vrstami demenc, npr. med AB in VaD. To dejstvo je do nedavnega močno vplivalo na klinično prakso nevrologov in psihiatrov (19). AB diagnosticiramo na osnovi počasnega, komaj opaznega začetka težav in postopnega napredovanja motenj spoznavnih sposobnosti, pri čemer izključimo vse ostale možne vzroke, predvsem reverzibilne in terapevtsko ugodne demence. Na VaD pomislimo, če je razvoj težav "stopničast" ali nenaden in če so v klinični sliki prisotni možgansko – žilni dogodki, ki jih objektiviziramo s slikanjem možgan (CT, MR) (28). Klinična slika VaD vsebuje tudi možgansko – žilno bolezen (MŽB) oz. vsaj rizične dejavnike zanjo (3, 20, 29). To dejstvo so upoštevali Romàn in sodelavci, ko so pri bolnikih z AB z relevantnimi slikovnimi korelati MŽB uvedli diagnostično kategorijo *mešana demence* (28).

Sodobna klinična praksa še vedno odraža ustaljeno tradicionalno mnenje, da je VaD druga najpogostejša demenca. Ko so 75 nevrologov, specialistov za demence iz držav Evropske unije povprašali, kolikšen odstotek njihovih bolnikov predstavljajo bolniki s posamezno vrsto demence, je AB predstavljala 60 – 70 % vseh demenc, čista VaD 20 – 30 % in mešana demenca (AB z VaD) 10 % (1).

---

\* Doc. Dr. Zvezdan Pirtošek, dr.med., Nevrološka klinika, Klinični Center, Zaloška 7, 1000 Ljubljana.

## **PATOMORFOLOŠKE RAZISKAVE: PODPORA MODELU SPEKTRA DEMENC**

Podatki novejših patomorfoloških raziskav kažejo, da je čista VaD dosti redkejša, kot smo si predstavljali še pred nekaj leti (2, 3, 7, 11, 16, 21). Verjetno je prisotna pri manj kot 10 % vseh bolnikov z demenco (3). Zdi se torej, da tako epidemiologi kot kliniki precej cenimo pomen in prepogosto diagnosticiramo VaD. Drugače pa je z mešano demenco tj. kombinacijo AB in VaD. Običajno gre za bolnika z že – ali pa še ne – diagnosticirano AB, ki ima tudi MŽB ož. rizične dejavnike za možgansko kap. Čeprav se podatki o prevalenci mešanih demenc od raziskave do raziskave precej razlikujejo (8 – 60 %) (12, 27, 34), pa se v zadnjih letih uveljavlja prepričanje, da sta AB in mešana demenca najpogostejši vzrok upada spoznavnih sposobnosti.

Raziskave umrlih bolnikov s klinično diagnozo AB potrjujejo prisotnost možgansko – žilnih lezij pri skoraj 50 % bolnikov (13, 31), pri čemer so pri 30 % bolnikov lezije blage ali zmerne, pri 20 % pa zelo izrazite. Možgansko – žilne spremembe pogosto najdemo tudi pri kontrolnih avtopsijah zdravih ljudi, ki so starostno primerljivi bolnikom z AB v raziskavi (13). Po drugi strani pa pri bolnikih, ki so jim v času življenja diagnosticirali VaD, najdemo pri avtopsiji spremembe, ki so tipične za AB: senilne lehe in neurofibrilarnе vozličke pri kar 80 % bolnikov (3).

Patomorfološke raziskave bolnikov z diagnozo AB ali VaD torej kažejo, da ob lezijah, tipičnih za AB, pogosto najdemo tudi vaskularne lezije kot so infarkti, lakune in leukoariaoze (3, 7, 11, 16, 21). Patolog pri demenčnih bolnikih le redko najde izključno vaskularne lezije, ki so torej relativno redek vzrok demenc (21).

Znano je, da tako MŽB kot patološke spremembe, ki jih najdemo pri AB, povečujejo možnost razvoja klinične demence. To lepo ilustrira ena od najbolj znanih raziskav (The Nun Study), ki je jasno pokazala, da so vaskularne lezije pri bolnicah, nunah z AB, pomembno povečale možnost razvoja kliničnih simptomov demence (29). To govori v prid hipotezi, da je vaskularna patologija pomembna za klinično manifestacijo demence kot posledice VaD, kot tudi posledice AB. Prevedeno v jezik klinika – na mešano demenco bomo v ambulantah pogosteje naleteli kot pa na čisto VaD (10, 26).

### **Povzetek**

Kombinacija AB in MŽB je torej zelo pogosta (26). Zato se tudi naše razumevanje demenc iz koncepta čistih vrst pomika v koncept spektrov, ko relativno redke čiste demence na eni strani spektra (AB in VaD) prehajajo v mešano demenco, pri kateri patolog najde tako Alzheimerjeve kot vaskularne spremembe. Podobno velja tudi za spekter med AB in demenco Lewijevih teles.

## **KLINIČNI VIDIKI SPEKTRA ALZHEIMERJEVE, MEŠANE IN VASKULARNE DEMENCE**

Razumevanje demenc kot spektra nam lahko pomaga v praksi pri diagnosticiranju demenc kot tudi pri njihovem zdravljenju. Pri bolnikih s sumom na AB, ki poiščejo

pomoč v ambulantni za motnje spoznavnih sposobnosti, bi morali izključiti možgansko – žilne rizične dejavnike (3, 20, 29), saj MŽB poslabša klinično sliko AB in lahko pospeši propad spoznavnih funkcij (29). Klinične značilnosti, simptomi in znaki, pa tudi napredovanje in prognoza bolezni so odvisni od njenega mesta v spektru, ki povezuje AB in VaD.

Z raziskavami, s katerimi so primerjali bolnike s "čisto" AB (24, 32), mešano demenco (6) in "čisto" VaD (2) so pokazali, da so se izbrane skupine bolnikov med seboj razlikovale demografsko glede na spol, rizične dejavnike, uporabo kardiovaskularnih zdravil in glede na pogostost radiološko ugotovljenih patoloških sprememb možganov. Med bolniki z verjetno AB so prevladovali ženske, med bolniki z verjetno VaD pa moški. Prevalenca alelov ApoE4 se je v spektru zniževala od AB proti VaD, povečevalo pa se je število patoloških sprememb možganov ugotovljenih z MRI. Patološki kitni refleksi so bili prisotni le pri 8 % bolnikov z verjetno AB, pri 23 % bolnikov z mešano demenco in pri 63 % bolnikov s klinično čisto VaD. Podoben vzorec velja pri testiranju mišične moči, koordinacije, piramidnih znakov in abnormnosti v področju možganskih živcev. Spektralni model demenc lahko ugotovljamo tudi iz razvoja oz. napredovanja motenj spoznavnih sposobnosti. Nezdravljeni bolniki z AB imajo v prvih šestih mesecih razvoja bolezni linearen, progresiven upad spoznavnih funkcij. Nezdravljeni bolniki z mešano demenco kažejo v prvih mesecih bolezni počasen upad, kasneje pa hitro poslabšanje spoznavnih funkcij. Nezdravljeni bolniki s klinično čisto vaskularno demenco pa se v prvih šestih mesecih bolezni malenkostno izboljšajo oz. bolezen pri njih ne napreduje.

## **HOLINERGIČNI SISTEM V SPEKTRO ALZHEIMERJEVE, MEŠANE IN VASKULARNE DEMENCE**

Za AB in VaD so značilni mnogi skupni rizični dejavniki in patološke spremembe (14). Prvotno sta za obe vrsti demenc ob upadu spoznavnih sposobnosti značilne tudi progresivne motnje holinergične transmisije. Pri AB so posebej okvarjeni nikotinski receptorji. Zelo izrazito je propadanje nikotinskih receptorjev v hipokampusu in neokorteksu. Izguba nikotinskih receptorjev v navedenih predelih sovpada z izraženostjo kliničnih simptomov in znakov (9). Patmorfološke raziskave na ljudeh (30) in na živalskih modelih (18) dokazujejo, da je pri VaD prvotno moten holinergični neurotransmiterski sistem. Gre za podobno motnjo holinergične transmisije oz. podoben propad nikotinskih receptorjev kot pri AB (8). Ena od raziskav na podganah, ki so bile nagnjene k spontanim intracerebralnim krvavitvam, je pokazala, da imajo te podgane znižane koncentracije holina in acetilholina v hipokampusu in v možganski skorji (15). Nedavno objavljena študija Perryja in sodelavcev (22) pa je pokazala izgubo aktivnosti acetilholinesteraze (AChE) pri vseh treh vrstah demenc, Alzheimerjevi, mešani in vaskularni. Izguba aktivnosti AChE je bila največja pri bolnikih z AB v primerjavi z bolniki z mešano demenco oz. čisto VaD.

## **SPEKTER ALZMEIMERJEVE, MEŠANE IN VASKULARNE DEMENCE: MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA**

Vse več dokazov za motnjo holinergične transmisije tako pri AB kot pri VaD narekuje tudi nove pristope k zdravljenju, predvsem možno uporabo inhibitorjev AChE pri mešanih in čistih VaD. Randomizirane raziskave pri bolnikih z mešano in čisto VaD so bile doslej opravljene z dvema inhibitorjema AChE tj. galantaminom (GAL-INT-6, GAL-INT-26) (2, 6) in donepezilom (307, 308) (4, 33). Raziskave so trajale 6 mesecev, bile so dvojno slepe in kontrolirane s placebom.

GAL-INT-6 je prospektivna randomizirana s placebom kontrolirana študija, v katero so bili vključeni bolniki z diagnozo mešane demence. V študijo GAL-INT-26 so bili vključeni bolniki s čisto VaD. Pri izbiri bolnikov v raziskavi je imel pomembno vlogo ekspertni odčitovalec slik magnetne resonance (MRI).

S študijama Donepezil 307 in Donepezil 308 so preučevali bolnike z možno in verjetno VaD. Učinkovitost rivastigmina pri zdravljenju VaD trenutno še ne moremo ugotavljati, ker nimamo na voljo s placebom kontroliranih randomiziranih raziskav.

### **POVZETEK: KAKO V PRAKSI?**

Večina starejših bolnikov z motnjami spoznavnih sposobnosti, ki bodo poiskali pomoč v nevrološki ali psihiatrični ambulanti, bo torej imela AB ali mešano demenco. Čista VaD je redka. MŽB ali akutni dogodki, kot je kap, napovedujejo hiter propad višjih duševnih funkcij, zlasti pri bolniku z že – ali pa še ne – diagnosticirano AB. Zato je potrebna hitra diagnostika in čim prejšnje zdravljenje. Cilji zdravljenja so preprečitev prihodnjih srčno – žilnih ali možgansko – žilnih dogodkov in zaustavitev slabšanja spoznavnih funkcij. Potrebno je opredeliti in zdraviti tiste rizične dejavnike, na katere lahko vplivamo kot so kajenje, hipertenzija, diabetes, dislipidemija. Uvesti moramo zdravila za sekundarno preventivo MŽB (npr. Aspirin) in izboljšati spoznavne, funkcionalne in vedenjske simptome, ki odražajo holinergično pomanjkanje. Te lahko dosežemo z inhibitorji AChE kot so galantamin, donepezil ali rivastigmin. Galantamin deluje tudi na nikotinske receptorje, je alosterični modulator. V dvojno slepih randomiziranih raziskavah je bil galantamin, poleg učinkovitosti pri blagi do zmerno hudi AB, učinkovit tudi pri bolnikih z mešano (6, 5) in čisto VaD (2).

### **LITERATURA**

1. Adelphi International Exploratory Research on Subcategories of Dementia, June 2004. Johnson & Johnson, data on file.
2. Auchus AP et al. Poster presented at the 56<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN), 24 April - 1 May, 2004, San Francisco, California, USA.

3. Barker WW et al. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002; 16: 203-12.
4. Black S et al. *Stroke* 2003; 34: 2323-30.
5. Bullock R et al. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17: 29-34.
6. Erkinjuntti T et al. *Lancet* 2002; 359: 1283-90.
7. Fu C et al. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 32-8.
8. Gottfries CG et al. *Dementia* 1994; 5: 163-7.
9. Grantham C, Geerts H. *J Neurol Sci* 2002; 203-204: 131-6.
10. Holmes C et al. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 45-50.
11. Hulette C et al. *Neurology* 1997; 48: 668-72.
12. Jellinger KA. *J Neural Transm* 2002; 109: 813-36.
13. Jellinger KA, Mitter-Ferstl E. *J Neurol* 2003; 250: 1050-5.
14. Kalaria R, Ballard C. *Alz Dis Assoc Disord* 1999; 13 Suppl 3: S115-23.
15. Kimura S et al. *Toxicology* 2000; 153: 167-78.
16. Knopman DS et al. *Arch Neurol* 2003; 60: 569-75.
17. Lobo A et al. *Neurology* 2000; 54 (11 Suppl 5): S4-9.
18. Maelicke A, Albuquerque EX. *Eur J Pharmacol* 2000; 393: 165-70.
19. Mattson Jack Group *Epidemiology Data* 2005. PGSM Asset Valuation and Forecast; Johnson & Johnson, data on file.
20. Nagga K et al. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 18: 59-66.
21. Nolan KA et al. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 597-604.
22. Perry E et al. *Neurology* 2005; 64: 132-3.
23. Rahkonen T et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 720-4.
24. Raskind MA et al. *Neurology* 2000; 54: 2261-8.
25. Rocca WA et al. *Ann Neurol* 1991; 30: 871-24.
26. Rockwood K et al. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13 Suppl 3: S59-65.
27. Rockwood K et al. *Neurology* 2000; 54: 447-51.
28. Romàn GC et al. *Neurology* 1993; 43: 250-60.
29. Snowdon DA et al. *JAMA* 1997; 277: 813-7.
30. Wallin A et al. *Acta Neurol Scand* 1989; 79: 397-406.
31. White L et al. *Ann NY Acad Sci* 2002; 977: 9-23.
32. Wilcock GK et al. *BMJ* 2000; 321: 1445-9.
33. Wilkinson D et al. *Neurology* 2003; 61: 479-86.
34. Yamada T et al. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 56: 71-5.