



Naczyniowe czynniki ryzyka u pacjentów z postacią sporadyczną choroby Alzheimera

Cardiovascular risk factors in patients with sporadic Alzheimer's disease

ANITA MAŁGORZATA GEPPERT, ELŻBIETA MARIA PRZEDPELSKA-OBER

Z Katedry i Kliniki Neurologii Akademii Medycznej w Poznaniu

STRESZCZENIE

Cel. Celem pracy było oszacowanie częstości występowania nadciśnienia tętniczego (HA), hipercholesterolemii (HCh), cukrzycy typu II (DM) i zaburzeń rytmu serca (CD) u pacjentów z postacią sporadyczną choroby Alzheimera (AD), w tym z postacią wczesną i późną choroby.

Metoda. Badaniem objęto 95 pacjentów z postacią sporadyczną AD, w tym 66 pacjentów z postacią późną i 29 z wczesną oraz 73 chorych z grupy kontrolnej. W badaniu oszacowano częstość występowania HA, HCh, DM i CD u wszystkich pacjentów z AD w porównaniu z grupą kontrolną, jak również różnice pomiędzy pacjentami z postacią późną a wczesną choroby.

Wyniki. Wykazano, iż HA i HCh występowały istotnie częściej u pacjentów z AD niż w grupie kontrolnej. Jedynie HA różnicowało istotnie postać późną z wczesną. Nie obserwowano istotnej różnicy pomiędzy podgrupami AD w odniesieniu do HCh, która była stałym zaburzeniem, występującym z równą częstością w obu postaciach AD.

Omówienie. AD jest heterogenną, pierwotnie zwyrodnieniową jednostką i najczęstszą przyczyną otępienia wśród dorosłych lecz prowadzone badania nad występowaniem naczyniowych czynników ryzyka w AD rzuciły nowe światło na zaburzenia naczyniowe jako bezpośrednio związane z AD. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że HA, HCh, DM czy migotanie przedsionków mogą odgrywać istotną rolę w rozwoju choroby, wpływając na ryzyko jej wystąpienia czy przyspieszając progresję objawów.

Wnioski. Nasze wyniki wskazują na szczególną rolę hipercholesterolemii w patologii AD.

SUMMARY

Objective. To estimate the prevalence of arterial hypertension (AH), hypercholesterolemia (HCh), type 2 diabetes (DM) and cardiac dysrhythmia (CD) in patients with the early- or late onset form of Sporadic Alzheimer's Disease (AD).

Method. Participants in the study were 95 patients with the sporadic form of AD, (in that number 66 patients with late onset AD and 29 with early onset AD), as well as a control group of 73 patients. All AD patients were compared with the controls for the prevalence of AH, HCh, DM and CD. Moreover, the two subgroups of AD patients with early and late onset forms of the disease were compared.

Results. Both AH and HCh were found significantly more often in AD patients than in the controls. AH was the only factor differentiating between the late onset and early onset AD. No significant differences were found between the two AD subgroups as regards HCh, which turned out to be a stable disorder with the same prevalence in both these forms of AD.

Discussion. AD is a heterogeneous, primarily degenerative condition being the most frequent cause of dementia among adults. However, studies on the prevalence of risk factors for AD shed a new light on cardiovascular disorders showing their direct relationship to AD. Epidemiological research findings indicate that AH, HCh, DM, or atrial fibrillation may significantly influence the development of AD, affecting the risk of AD onset and accelerating the progression of AD symptoms.

Conclusions. The results of our study suggest a particular role of hypercholesterolemia in the etiopathogenesis of AD.

Słowa kluczowe: naczyniowe czynniki ryzyka / nadciśnienie tętnicze / cholesterol / choroba Alzheimera / postać wczesna / postać późna

Key words: cardiovascular risk factors / hypertension / cholesterol / Alzheimer's disease / early onset / late onset

Choroba Alzheimera (AD) jest uważana za chorobę pierwotnie zwyrodnieniową, w której często występują naczyniowe czynniki ryzyka takie jak nadciśnienie tętnicze (*hypertonia arterialis*, HA), hipercholesterolemia (HCh), cukrzyca typu 2 (*diabetes mellitus*, DM) czy zaburzenia rytmu serca (*cardiac dysrhythmia*, CD). AD jest bardzo heterogenną jednostką, w której patogenezie biorą udział zarówno czynniki egzogenne-środowiskowe, jak i endogenne-genetyczne. Do chwili obecnej zaproponowano wiele endogennych i egzogennych czynników ryzyka postaci sporadycznej choroby. Wśród nich wyróżnia się wiek, występowanie otępienia w rodzinie, niski poziom wykształcenia [1, 2, 3], czy obecność allelu 4 APOE (apolipoproteina E) [4]. Prowadzone w ostatniej dekadzie badania nad występowaniem naczy-

niowych czynników ryzyka w AD rzuciły nowe światło na te schorzenia, jako bezpośrednio związane z AD [5, 6].

Badania epidemiologiczne dowodzą, iż choroby takie jak HA, HCh, DM czy CD, w tym migotanie przedsionków, mogą odgrywać istotną rolę w rozwoju AD, wpływając na ryzyko jej wystąpienia czy przyspieszając postęp jej objawów. Badanie populacji pacjentów z AD wykazało, że chorzy ci mieli wyższe ciśnienie skurczowe w okresie 10–15 lat przed początkiem choroby w porównaniu do równych wiekiem osób bez otępienia [7, 8]. Stwierdzono także, iż u osób cierpiących już w wieku średnim zarówno z powodu nadciśnienia, jak i hipercholesterolemii ryzyko wystąpienia AD było istotnie większe, niż u osób, u których występowały w tym wieku powyższe choroby pojedynczo [9]. Ponadto,

badania autopsyjne ujawniły liczniejsze blaszki starcze i zwyrodnienie włóknkowe neuronów u pacjentów z HA w stosunku do osób bez nadciśnienia [10]. Stwierdzono także, iż nieleczone HA występowało z bardziej nasilonym zanikiem hipokampa w badaniach neuroobrazowych [11]. Wykazano też związek pomiędzy migotaniem przedsionków [12], cukrzycą [13] i zwiększonym ryzykiem AD. Szczególny nacisk kładzie się ostatnio na badania cholesterolu i jego znaczenie w AD z uwagi na to, że allel 4 genu apolipoproteiny E biorącej udział w transporcie cholesterolu jest istotnym czynnikiem ryzyka choroby. Z drugiej strony należy zwrócić uwagę na to, iż w większości przypadków poziom cholesterolu w surowicy jest niezależny od polimorfizmu APOE [14]. Jednak, fizjologiczne znaczenie cholesterolu podkreśla fakt, iż ośrodkowy układ nerwowy zawiera aż 25% całkowitego cholesterolu. Sam cholesterol odgrywa ważną rolę w procesie przemiany białka prekursorowego amyloidu (APP – *Amyloid Precursor Protein*). Stwierdzono bowiem, iż jest on modulatorem przemiany APP do amyloidu β ($A\beta$) [15, 16] i wpływa na akumulację $A\beta$ w mózgowiu [17]. Na znaczenie cholesterolu w patologii AD wskazują badania udowadniające, że podwyższony poziom cholesterolu w surowicy wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia AD [18, 19, 20]. Podkreśla się także korzystny wpływ leczenia statynami na obniżenie się ryzyka rozwoju AD [21]. Należy jednak uwzględnić doniesienia, które nie potwierdzają istotnej roli HCh w modulowaniu ryzyka wystąpienia AD [22].

Wiadomo, że naczyniowe czynniki ryzyka mogą prowadzić do zaburzeń perfuzji mózgowej poprzez patologiczny wpływ na stan ścian naczyń. Badania autopsyjne potwierdziły występowanie patologicznych zmian w drobnych naczyniach u 100% pacjentów z AD [23, 24]. Stwierdzone w AD regionalne zaburzenia perfuzji mózgowej [25, 26] uznane zostały za istotny czynnik ryzyka choroby [25]. Ponadto, hipoperfuzja jest podstawowym zjawiskiem etiologicznym podkorowych zmian niedokrwiennych mózgowia. U ponad połowy chorych z AD stwierdza się obecność drobnych zmian niedokrwiennych mózgowia [27, 28, 29]. Najczęściej obserwuje się obecność drobnych ognisk niedokrwiennych położonych w istocie białej. Zmiany te uznaje się za współwystępującą patologię bez znaczenia w rozwiniętej chorobie. Jednak w początkowych stadiach choroby mogą one przyspieszać progresję otępienia [30].

Powyższe dane, jak i heterogenność kliniczna AD, w tym różnice przebiegu klinicznego choroby pomiędzy postacią wczesną i późną (ICD-10: szybsza progresja postaci wczesnej a wolniejsza późnej), stanowiące dodatkowy czynnik podkreślający prawdopodobną złożoną etiologię AD, stały się właśnie przesłanką do podjęcia badania. Uważa się bowiem, że ryzyko wystąpienia AD najprawdopodobniej wynika ze złożonych oddziaływań pomiędzy czynnikami genetycznymi i środowiskowymi na przestrzeni całego życia.

CEL

Celem obecnego badania było oszacowanie częstości występowania naczyniowych czynników ryzyka, takich jak: HA, HCh, DM i CD u pacjentów ze sporadyczną postacią AD. Biorąc pod uwagę prawdopodobną złożoną etiologię

AD i różnice przebiegu klinicznego choroby w postaci wczesnej i późnej celem badania była również ocena różnic częstości występowania tych czynników pomiędzy postacią wczesną i późną choroby.

BADANI PACJENCI

Badaniem objęto 95 pacjentów (58 kobiet i 37 mężczyzn) ze sporadyczną AD, w tym 66 pacjentów z postacią późną (44 kobiety i 22 mężczyzn) i 29 z postacią wczesną (14 kobiet i 15 mężczyzn), oraz 73 równych wiekiem chorych bez otępienia, cierpiących z powodu innych schorzeń neurologicznych (ból głowy, zawroty, padaczka, choroba zwyrodnieniowa kręgosłupa) stanowiących grupę kontrolną. Średnia wieku pacjentów z AD wynosiła 74,47 lat, w tym w postaci wczesnej 59,20, a w późnej 75,42. Różnica wieku pomiędzy podgrupami AD była istotna statystycznie. Diagnoza AD oparta była o powszechnie przyjęte kryteria ICD-10, DSM-III-R i NINCDS-ADRDA [31]. Z badania wyłączono pacjentów z postacią mieszaną AD.

METODY

Pacjentów analizowano pod kątem obecności HA, HCh (>220 mg%), DM (typ II), CD (migotanie przedsionków, dodatkowe pobudzenia komorowe i nadkomorowe, tachykardia) lub stosowania leków odpowiednich w leczeniu powyższych zaburzeń takich jak statyny, insulina, czy doustne leki przeciwcukrzycowe. W badaniu oszacowano częstość występowania HA, HCh, DM i CD u wszystkich pacjentów z AD w porównaniu z równą wiekiem grupą kontrolną, jak również różnice pomiędzy pacjentami z postacią późną a wczesną choroby. Dokonano korelacji pomiędzy badanymi naczyniowymi czynnikami a głębokością otępienia ocenianą testem Mini Mental (MMSE – *Mini Mental State Examination*).

Analizę statystyczną przeprowadzono posługując się testem Fischera i U Manna-Whitneya.

WYNIKI

Na podstawie przeprowadzonej analizy HA stwierdzono u 30 (31,6%) pacjentów z AD, w tym u 26 (39,4%) z postacią późną i u 4 (13,8%) z postacią wczesną oraz u 11 (15%) osób z grupy kontrolnej. HCh obecna była u 31 (32,6%) chorych z AD, w tym u 21 (31,8%) z postacią późną i 10 (34,4%) z postacią wczesną oraz u 12 (16,4%) osób w grupie kontrolnej. DM występowała u 9 pacjentów z postacią późną AD (9,5% AD i 13,6% ADp) oraz u 7 (9,6%) z grupy kontrolnej. CD wykryto u 8 pacjentów z postacią późną AD (8,4% AD i 12,1% ADp) i u 2 (2,7%) pacjentów w grupie kontrolnej (tabl. 1).

Stwierdzono istotnie częstsze występowanie HA i HCh u wszystkich pacjentów z AD w odniesieniu do grupy kontrolnej (HA: $p=0,022$; HCh: $p=0,027$) (tabl. 1). Nie stwierdzono istotnej różnicy występowania DM i CD pomiędzy AD a grupą kontrolną. Ponadto, żaden z naczyniowych czynników ryzyka nie korelował z ciężkością otępienia oszacowaną testem MMSE.

Tablica 1. Częstość występowania HA, DM, HCh i CD u pacjentów z AD (ADp – postać późna, ADw – postać wczesna) i w grupie kontrolnej (K)

Pacjenci / czynniki	Choroba Alzheimera			Grupa kontrolna n = 73
	ogółem n = 95	późny początek n = 66	wczesny początek n = 29	
Nadciśnienie tętnicze (HA)	30 (31,6%) *p = 0,022	26 (39,4%) #p = 0,016	4 (13,8%)	11 (15%)
Hipercholesterolemia (HCh)	31 (32,6%) *p = 0,027	21 (31,8%)	10 (34,4%)	12 (16,4%)
Cukrzyca typ (DM)	2 (9,5%)	9 (13,6%)	–	7 (9,6%)
Zaburzenia rytmu serca (CD)	8 (8,4%)	8 (12,1%)	–	2 (2,7%)

* różnica istotna statystycznie dla HA u pacjentów z chorobą Alzheimera w stosunku do grupy kontrolnej
różnica istotna statystycznie u pacjentów z późną i wczesną postacią choroby Alzheimera

Analiza różnic pomiędzy pacjentami z postacią późną a wczesną choroby wykazała, iż HA występowała istotnie częściej u chorych z późną postacią AD ($p = 0,016$), a HCh nie różnicowała istotnie podgrup AD (tabl. 1).

OMÓWIENIE

Oczywistym jest, iż bezpośrednia przyczyna AD pozostaje nadal nieznaną, ale ciągle wzrasta liczba znanych czynników zwiększających ryzyko wystąpienia choroby. Tę heterogenność AD podkreślają jeszcze kliniczne różnice stwierdzane pomiędzy pacjentami z późnym i wczesnym początkiem choroby. W przeprowadzonej analizie wykazano występowanie wszystkich z poszukiwanych naczyniowych czynników ryzyka w badanych grupach chorych z wyjątkiem pacjentów z postacią wczesną AD, u których nie obserwowano występowania DM i CD. Występowanie HA i HCh okazało się istotnie częstsze u wszystkich pacjentów z AD w odniesieniu do grupy kontrolnej. W zakresie występowania HA i HCh u pacjentów z AD obserwacje nasze są zgodne z wcześniejszymi, dotyczącymi zwiększonej częstości HA i HCh u chorych z AD [7, 9], jako czynników wpływających na ryzyko wystąpienia choroby [18, 19, 20]. Istotnie częstsze występowanie jednocześnie HA i HCh u naszych chorych z AD mogą częściowo tłumaczyć obserwowane przez innych istotne zależności pomiędzy poziomem całkowitego cholesterolu w surowicy a ciśnieniem tętniczym u pacjentów z AD [32]. Biorąc pod uwagę poszukiwane różnice pomiędzy wczesną a późną postacią AD obserwowano, iż HA występujące częściej u chorych z postacią późną istotnie różnicowało obie postacie AD pomiędzy sobą. Obserwacja ta może wynikać z zależności pomiędzy HA a wiekiem chorych. Podobnej zależności, co ciekawe, nie stwierdzono w odniesieniu do HCh, która okazała się stałym czynnikiem występującym z równą częstością w podgrupie wczesnej i późnej. Można więc stwierdzić, że wiek pacjentów z AD pozostawał bez wpływu na częstość HCh. HCh wyróżniała się w tym względzie spośród innych badanych w pracy czynników i obserwacja ta podkreśliła znaczenie HCh jako zaburzenia ściślej związanego z AD. Należy tu odnotować, że w ostat-

niej dekadzie zwraca się uwagę na znaczenie chorób naczyniowych w rozwoju AD ze szczególnym uwzględnieniem właśnie HCh, nie tylko z uwagi na związek samej HCh ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia AD, ale także z uwagi na rolę polimorfizmu genów APOE (APOEε4) [4] czy hydrolazy cholesterolowej (CYP46A1) [33] związanych z jego metabolizmem w modulowaniu ryzyka choroby.

Brak korelacji pomiędzy badanymi czynnikami a głębokością otępienia oszacowaną w teście MMSE sugeruje raczej pośrednie, niekoniecznie w mechanizmie naczyniowym, oddziaływanie owych czynników na rozwój AD. Znana jest bowiem rola cholesterolu w przemianie APP do Aβ i akumulacji amyloidu w mózgowiu [15, 16, 17], więc rozwoju otępienia alzheimerowskiego.

Z drugiej strony HA i HCh wpływają na stan ścian naczyń mózgowych, prowadząc w konsekwencji do zaburzeń perfuzji mózgowej, a ostatecznie do zmian niedokrwienych. Jak wspomniano powyżej, zarówno drobne zmiany niedokrwienne [24], jak i lokalne zaburzenia perfuzji mózgowej [22] odgrywają istotną rolę we wczesnych etapach rozwoju AD.

Istotnie częstsze występowanie HA w postaci późnej AD oraz brak DM oraz CD w postaci wczesnej różnicują klinicznie obie podgrupy AD, co wynika być może tylko z różnicy wieku obserwowanych chorych. Biorąc pod uwagę nasze obecne wyniki oraz wcześniejsze obserwacje należy zgodzić się z opinią, iż AD jest bardzo złożoną i najprawdopodobniej wieloczynnikową jednostką chorobową, której ryzyko wystąpienia wynika ze złożonych oddziaływań pomiędzy czynnikami endogennymi i egzogennymi na przestrzeni całego życia.

WNIOSKI

1. HA i HCh okazały się istotnie częstsze u wszystkich pacjentów z AD w odniesieniu do grupy kontrolnej.
2. Wyniki tego badania wyróżniają HCh spośród przebadanych czynników jako zaburzenie częstsze i ściślej związane z AD, niezależne od wieku chorych i występujące z równą częstością w podgrupie o wczesnym i późnym

początku choroby. Rezultaty naszej pracy sugerują więc szczególną rolę HCh spośród innych badanych naczyniowych czynników w szeroko pojętej patologii AD.

PIŚMIENNICTWO

- Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationship between age, sex and the incidence of dementia and Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 809–15.
- Letenneur L, Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Ott A, Copeland JR, Dartigues JF, Karagh-Sorensen P, Baldereschi M, Brayne C, Labo A, Martinez-Lage JM, Stijnen T, Hofman A. Education and the risk for Alzheimer's disease: sex make difference. EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 1064–71.
- Mortimer JA, French LR, Hutton JT, Schuman CM. Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease. *Neurology* 1985; 35: 264–7.
- Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, Geprge-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH, Rosi BL, Gusella JF, Crapper-MacLachlan DR, Alberts MJ. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43: 1467–72.
- Ravona-Springer R, Davidson M, Novy S. The role of cardiovascular risk factors in Alzheimers disease. *CNS Spectr* 2003; 8: 824–33.
- Fitzpatrick AL, Kuller LH, Ives DG, Lopez OL, Jagust W, Breitnor JC, Jones B, Lyketsos C, Dilberg C. Incidence and prevalence of dementia in the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 195–204.
- Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andersson LA, Nilsson L, Persson G, Oden A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347: 1141–5.
- Freitag MH, Peila R, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, White LR, Launer LJ. Midlife puls pressure and incidence of dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Stroke* 2006; 37 (1): 33–7.
- Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K, Soininen M, Tuomilehto J, Nissinen A. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ* 2001; 322: 1447–51.
- Sparks DL, Scheff SW, Liu H, Landers TM, Coyne CM, Hunsaker JC. Increased incidence of neurofibrillary tangles in nondemented individuals with hypertension. *J Neurol Sci* 1995; 131: 162–9.
- Den Heijer T, Launer LJ, Prins ND, van Dijk EJ, Vermeer SE, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Association between blood pressure, white matter lesions, and atrophy of the medial temporal lobe. *Neurology* 2005; 64 (2): 263–7.
- Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke* 1997; 29: 316–21.
- Leibson CL, Rocca WA, Hanson VA, Cha R, Kokmen E, O'Brien PC, Palumbo PJ. Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 301–8.
- Davignon J, Gregg RE, Sing CE. Apolipoprotein E polymorphism and arteriosclerosis. *Arteriosclerosis* 1998; 8: 1–21.
- Zatta P, Zambenedetti P, Stella M, Licastro F. Astrocytosis, microgliosis, metallothionein-I-II and amyloid expression in high cholesterol-fed rabbits. *J Alzheimers Dis* 2002; 4: 1–9.
- Gibson Wood W, Eckert GP, Igbavboa U, Muller WE. Amyloid beta-protein interactions with membranes and cholesterol. Causes and casualties of Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1610: 281–90.
- Refolo LM, Malester B, LaFrancois J, Bryant-Thomas T, Wang R, Tint GS, Sambamurti K, Duff K, Pappolla MA. Hypercholesterolemia accelerates the Alzheimer's amyloid pathology in a transgenic mouse model. *Neurobiol Dis* 2000; 7: 321–31.
- Evans RM, Emsley CL, Gao S, Sahota A, Hall KS, Farlow MR, Hendrien H. Serum cholesterol, APOE genotype, and the risk of Alzheimer's disease: a population-based study of African Americans. *Neurology* 2000; 54: 240–2.
- Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, Erkinjuntti T, Ehnholm C, Kivinen P, Tuomilento J, Nissinen A. Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 1998; 17: 14–20.
- Pappolla MA, Bryant-Thomas TK, Herbert D, Pacheco J, Fabra Garcia M, Manjon M, Girones X, Henry TL, Matsubara E, Zambon D, Wolozin B, Sano M, Cruz-Sanchez FF, Thal LJ, Petanceska SS, Refolo L. Hypercholesterolemia is an Early Risk Factor for the Development of Alzheimer Amyloid Pathology. *Neurology* 2003; 61: 199–205.
- Jick H, Zornberg G, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000; 356: 1627–31.
- Li G, Shofer JB, Kukull WA, Peskind ER, Tsuang DW, Breitner JC, McCormick W, Bowen JD, Teri L, Schellenberg GD, Larson EB. Serum cholesterol and risk of Alzheimer disease: a community-based cohort study. *Neurology* 2005; 65 (7): 1045–50.
- Kalaria RN, Ballard D. Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13 (supl 3): 115–23.
- De la Tore JC, Stefano GB. Evidence that Alzheimer's disease is a microvascular disorder: the role of nitric oxide. *Brain Res Rev* 2000; 34: 119–36.
- De la Tore JC. Critically attained threshold of cerebral hypoperfusion: can it cause Alzheimer's disease? *Ann Acad Sci* 2000; 903: 424–36.
- Aliev G, Smith MA, Obrenovich ME, de la Tore JC, Perry G. Role of vascular hypoperfusion-induced oxidative stress and mitochondria failure in the pathogenesis of Alzheimer disease. *Neurotox Res* 2003; 5: 491–504.
- Jellinger KA, Attems J. Incidence of cerebrovascular lesions in Alzheimer's disease: a postmortem study. *Acta Neuropathol* 2003; 105: 14–7.
- Olichney KM, Ellis RJ, Katzman R, Sabbagh MN, Hansen L. Types of cerebrovascular lesions associated with severe cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 1997; 826: 493–7.
- Geppert AM, Wróblewska KA, Przedpelska-Ober EM. The greater frequency of subcortical lesions in severely demented patients with early onset Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dementia* 2007; 3(1): 54–57.
- Esiri MM, Nagy Z, Smith MZ, Barnetson L, Smith AD. Cerebrovascular disease and threshold for dementia in early stages of Alzheimer's disease. *Lancet* 1999; 364: 919–20.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939–44.
- Lee AY, Jeong SH, Choi BH, Sohn EH, Chui H. Puls pressure correlates with Leukoaraiosis in Alzheimer disease. *Arch Gerontol Geriatr* 2006; 42 (2): 157–66.
- Papassotiropoulos A, Streffer JR, Tsolaki M, Schmid S, Thal D, Nicosia F, Iakovidou V, Maddalena A, Lutjohann D, Ghebremedhin E, Heigi T, Pasch T, Traxler M, Bruhl A, Benussi L, Binetti G, Braak H, Nitsch RM, Hock C. Increased brain β -amyloid load, phosphorylated tau, and risk of Alzheimer disease associated with an intronic CYP46 polymorphism. *Arch Neurol* 2003; 60: 29–35.