

# Méně časté demence

Doc. MUDr. Roman  
Jirák, CSc

Psychiatrická klinika 1. LF UK Praha,  
Centrum pro Alzheimerovu chorobu



# Demence jako proteinoopatie

- ✓ **Amyloidopatie** - Alzheimerova choroba, Hereditární cerebrální amyloidová angiopatie, familiální amyloidová polyneuropatie I,II, demence s Lewyho tělísky.
- ✓ **Tauopatie** - Alzheimerova choroba, demence s Lewyho tělísky, frontotemporální demence, kortikobazální degenerace, progresivní supranukleární obrna.
- ✓ **Alfa-synucleinopatie** - Parkinsonova choroba, Parkinson +, demence s Lewyho tělísky.
- ✓ **Prionový protein** - spongiformní encefalopatie.
- ✓ **Expandované polyglutaminové regiony** - Huntingtonova chorea, hereditární ataxie.



# Proteinopatie CNS 1

- ✔ **Beta-amyloidopatie:**
- ✔ Beta-amyloid vzniká odštěpením z neuronálního proteinu - amyloidového prekurzorového proteinu enzymy sekretázami.
- ✔ Za normálních podmínek - alfa-sekretáza - odštěpuje kratší plně solubilní peptidy.
- ✔ Za patologických podmínek - následné štěpení beta- a gama-sekretázami - vznikají delší částice peptidů, které v mezibuněčném prostoru koagulují, polymerují - vzniká beta-amyloid (tvoří základ plak).
- ✔ U Alzheimerovy choroby a choroby s Lewyho tělísky hlavní patologické změny.
- ✔ V menší míře i při normálním stárnutí.



# Proteinopatie CNS 2

## ✓ **Tauopatie**

- ✓ Tau protein - součást neuronálních mikrotubulů, které zpevňuje.
- ✓ Za patologických podmínek - nadměrná fosforylace a odštěpování krajních aminokyselin tau proteinu. Takto změněný tau protein pak tvoří párově heliakální filamenta, která pak tvoří základ tzv. neurofibrilárních tangles. Takto postižené neurony podléhají apoptóze.
- ✓ Alzheimerova choroba, frontotemporální demence, kortikobazální degenerace.



# Proteinopatie CNS 3


## ✓ Alfa-synukleinopatie

- ✓ Alfa-synuklein degeneruje a vytváří v neuronech tzv. Lewyho tělíska.
- ✓ Parkinsonova choroba - výskyt Lewyho tělísek v neuronech bazálních ganglií.
- ✓ Choroby typu Parkinson + - výskyt Lewyho tělísek v neuronech bazálních ganglií i v jiných neuronech.
- ✓ Demence s Lewyho tělísky - výskyt Lewyho tělísek v neuronech bazálních ganglií i v korových neuronech.



# Proteinopatie CNS 4

- **Degenerace dalších mozkových proteinů se podílí na vzniku některých demencí.**
- Např. degenerace huntingtinu u Huntingtonovy chorey, degenerace ubikvitinu.
- Degenerace prionového proteinového pekurzoru.




# Demence s Lewyho tělísky

*(Lewy body disease, DLBD)*



# Diffuse Lewy body dementia – neurobiologie 1

- - Lewyho tělíška se vyskytují v podkorových oblastech – substantia nigra, locus coeruleus a j.
- - Lewyho tělíška se vyskytují v kortikálních oblastech – např. ve frontálním a temporálním laloku, v entorhinálním kortexu, v gyrus cinguli.
- - V Lewyho tělíscích je obsažen alfa-synuklein (*synukleinopatie*)



# Diffuse Lewy body dementia – neurobiologie II

- - V temporálním laloku se vyskytují spongiformní změny.
- - V hipokampu jsou četné dystrofické změny v areách CA2-CA3.
- - Vyskytují se senilní plaky jako u Alzheimerovy choroby.
- - Vyskytují se neurofibrilární tangles jako u Alzheimerovy choroby.



# Neurobiologie DLBD III:

- Vaskulární změny jsou přítomny u 30 - 50 % případů DLBD: korové infarkty, infarkty bílé hmoty, patologie malých mozkových cév.
- Na rozdíl od Alzheimerovy choroby jsou obvykle relativně zachovalější mediální struktury temporálního laloku.
- Neurofibrilární tangles a jejich biologické markery jsou přítomny v mnohem menší míře než u Alzheimerovy nemoci.



# Diagnostická kritéria DLBD

## 1:

### ✓ Neurologické příznaky DLBD:

- *Extrapyramidová symptomatika (mírnější než u PD): Maskovitá tvář, poruchy chůze, bradykinéze, flekční držení končetin, zpomalené pohyby, tremor.*
- *Přecitlivělost na neuroleptika, zhoršení extrapyramidových projevů po neurolepticích, četné a nebezpečné pády.*



# Diagnostická kritéria DLBD

## 2:

### ✓ **Hlavní psychiatrická symptomatika:**

- *Dlouhodobě – progredientní demence.*
- *V krátkém časovém horizontu častá fluktuace stavu, především kolísání pozornosti.*
- *Častá přidružená tranzitorní deliria.*
- *Zrakové halucinace, paranoidně-persekuční bludy.*
- *Častá přítomnost depresivní symptomatiky*



## Neuropsychologický profil pacientů s DLBD:

- ✓ Výrazný deficit pozornosti (zjistitelný např. zapamatováním číselných řad).
- ✓ Defekt verbální fluence.
- ✓ Defekt vizuospaciálních funkcí.



# Epidemiologie DLBD:

- McKeith a spol. (2001): DLBD představuje 15-20 % sekčně ověřených případů demence ve vyšším věku.
- Fluktuace klinického stavu, zejména pozornosti, se vyskytuje u DLBD v 80 %, u AD v 6 %.
- Perzistentní zrakové halucinace se vyskytují u DLBD v 70 %, u AD v 15 %.
- Parkinsonské příznaky se vyskytují u DLBD v 75 %, u AD ve 20 %.



# Terapie DLBD:

- Postupy shodné jako v terapii Alzheimerovy choroby.
- Z farmakoterapie prokázaly největší účinnost inhibitory cholinesteráz (studie s donepezilem, rivastigminem, galantaminem).
- Pokud je nutno užít neuroleptika, používají se moderní antipsychotika (SDA, MARTA).



# Nemoc s argyrofilními zrny

- Choroba příbuzná Alzheimerově chorobě, snad varianta Alzheimerovy choroby.
- Náleží mezi tauopatie. Argyrofilní zrna v neuronálních výběžcích.
- Jsou poruchy kognitivních funkcí, emotivity i osobnosti.
- Obtížně klinicky diagnostikovatelná jednotka, diagnostikuje patolog.
- Nemoc je letální.



# Demence při Parkinsonově chorobě 1

- Rozvíjí se u 10-20 % případů PD, některé statistiky ukazují ještě větší četnost.
- Často neuropatologicky kombinace parkinsonských a Alzheimerových změn.
- Převážně „podkorové“ projevy demence.
- Rivastigmin je první inhibitor mozkových cholinesteráz, hrazený pojišťovnamí pro léčbu parkinsonské demence..



# Demence při Parkinsonově chorobě 2

- V popředí nejsou od počátku poruchy paměti, ale dysexekutivní syndrom. Je výrazně postižena procedurální složka paměti. Postižení se nemusí na první pohled jevit jako dementní, ale spíše jako nešikovný, neobratný.
- Častá bývá příměs depresivní symptomatiky, poměrně časté halucinace (možný vliv antiparkinsonské terapie).



# Demence při kortikobazální degeneraci

- ✔ Začíná v šestém - sedmém deceniu
- ✔ Klinicky se podobá Pickově chorobě a progresivní supranukleární obrně
- ✔ Je hypokinetický syndrom s rigiditou nebo dystonií paže s myoklonem. Také porucha vertikálního pohledu, často poruchy chůze, dysarthrie.
- ✔ Velmi často se vyskytuje konstrukční apraxie.
- ✔ Je úbytek neuronů frontálně a parietálně, v thalamu, subst. nigra, v tegmentu a locus coeruleus.
- ✔ Jsou přítomny neamyloidové plaky, obsahující **Tau** protein – porucha je řazena k tauopatiím.



# Multisystémová atrofie

- Pomalá progresa od středního věku.
- Hypertonicko-hypokinetický syndrom.
- Mozečková ataxie.
- Poruchy vegetativních funkcí.
- Postižení kognitivních funkcí nekonstantní, zpravidla mírné. Převážně podkorové projevy.
- **Olivopontocerebelární degenerace.**
- **Shy-Dragerův syndrom**
- **Striatonigrální degenerace**



# Progresivní supranukleární obrna (sy. Steele-Richardson- Olszewski)

- Náleží k demencím typu Parkinson +.
- Progredientní demence, končící smrtí.
- Začátek mezi 30 – 60. rokem.
- Dysexekutivní syndrom, zpomalenost.
- Typický neurologický nález - obrna vertikálních očních pohybů.
- Sporadicky se vyskytující onemocnění neznámé etiologie.
- Neexistuje specifická terapie.



# Progresivní supranukleární obrna

- ✔ Náleží k atroficko-degenerativním demencím, a to ke skupině tauopatií
- ✔ Náleží ke skupině demencí typu Parkinson +
- ✔ Je to plynule progredující demence, končící letálně obvykle do 5 let
- ✔ Je výrazný hypertonicko-hypokinetický syndrom s četnými pády, které pacienta ohrožují na životě
- ✔ Bývají bulbární příznaky s poruchami polykání a řeči
- ✔ Bývá přítomna porucha vertikálních očních pohybů
- ✔ Je zpomalená progrese myšlení, poruchy exekutivních funkcí, poruchy paměti



# Pacient V. Z., nar. 1937, + 1993.

*Klinická dg. Progresivní supranukleární obrna*

**Z anamnézy: U rodičů, prarodičů a dalších blízkých pokrevních příbuzných nic nenalezeno, ale dcera těžce mentálně retardovaná – tuberózní skleróza (Starší dcera lékařka, syn vysokoškolák se zabil při sportu)  
Pacient vystudoval tělesnou výchovu, věnoval se sportu, učil na katedře tělesné výchovy DAMU.**

**Vždy extravert, velmi společenský, přátelský, nápaditý, svérázný**

**Prodělal několik úrazů s kratším bezvědomím při sportu**



# Pacient V.Z. – rozvoj choroby

- ✓ **Od r. 1990 pozorovala manželka změny soustředění, reakcí (např. při řízení automobilu), teprve o několik měsíců později poruchy paměti, bezradnost i v běžných situacích. Později si to začal uvědomovat i sám pacient.**
- ✓ **Došlo k úbytku tělesné zdatnosti, k poruchám chůze, brzy se objevily i pády. Ještě později dysartrie.**
- ✓ **Rychlá progrese stavu, o rok později již výrazné poruchy exekutivních funkcí, výrazný hypertonicko-hypokinický syndrom, pomalá progrese myšlení.**
- ✓ **V r. 1992 již obraz těžkého neurologického i psychického postižení.**



# Pacient V.Z. – psychiatrická léčba

- ✔ Hospitalizován opakovaně na klinice od podzimu 1992. Pro dysartrii bylo těžké dorozumění s pacientem. Byly opakované pády. Obtížně polykal, několikrát se dusil při jídle.
- ✔ Osoby poznával, snažil se navazovat kontakt. Objevila se afektivní labilita, především sklon k afektům smutku, lakrimozita, na druhou stranu časté projevy neproduktivní euforie.
- ✔ Léčen byl kombinací nootropních farmak (piracetam, pyritinol, vinpocetin) a přechodně antidepresivy – maprotilin, viloxazin. Léčba bez efektu.
- ✔ Exitus letalis v listopadu 1993.



# Demence infekční etiologie 1

- Demence na podkladě lues cerebri - progresivní paralýza, luetická endarteriitida, gummata mozku.
- Hlavní neuropatologické nálezy: Atrofizující meningoencefalitida, perivaskulární infiltrace, usazování hemosiderinu v kortexu, přeměna mikrogliových elementů, někdy výskyt gumat, někdy výskyt obliterující endarteritidy.



# Demence infekční etiologie

## 2

- Klinický obraz progresivní paralýzy – velmi rozmanitý. Prostá forma demence se podobá Alzheimerově nemoci. Formy s afektivními poruchami – manická, depresivní. Megalomanická forma. Formy s výraznou neurologickou symptomatikou až taboparalýza.
- Terapie – penicilin i.v. ve velkých dávkách, cefalosporiny III. generace.



# Demence infekční etiologie 3

- Demence u AIDS - HIV je neurotropní virus, ale uplatňují se i další faktory na podkladě snížení imunity, např. mozkové abscesy.
- AIDS je dosud neléčitelná choroba, ale použití antiretrovirových látek typu azidothymidinu zlepšuje chování i aktivity denního života postižených.



# Demence infekční etiologie 4

- Demence při Lyme borrelióze – častěji pouze lehká porucha poznávacích funkcí na podkladě meningoencefalitid. Pravděpodobně dochází k rozvoji autoimunního onemocnění.
- Ostatní infekční demence jsou v naší republice vzácné.
- Behcetova choroba – uveomeningitida způsobená pomalým virem.



# Demence prionové etiologie

- ✓ Creutzfeldt - Jakobova choroba
- ✓ Bovinní spongiformní encefalopatie
- ✓ Kuru
- ✓ Gerstmann - Sträusslerův syndrom
- ✓ Heidenhainova choroba



# Demence prionové etiologie 1

- Přenosné demence. Přenosy experimentální, iatropatogenní, kanibalizmem a potravou.
- Prionový prekurzorový protein (PrP) zakódován na 20 chromozomu (gen PRNP). Za normálních podmínek není produkt tohoto genu rezistentní k proteázám (buněčná izoforma PrPC). Tato izoforma má stejnou sekvenci aminokyselin jako patologická forma prionu – ta vzniká až posttranslačními změnami a je rezistentní k proteázám.



# Demence prionové etiologie 2

- Hlavní neuropatologické nálezy u prionových onemocnění: spongiformní encefalopatie, glióza, numerická atrofie neuronů
- Hlavní diagnostická metoda – neuropatologické ověření s provedením neuroimunologických vyšetření (hl. western blot).



# Demence prionové etiologie 3

- Creutzfeldt - Jakobova choroba - spolu s demencí přítomny neurologické příznaky, hlavně mozečková ataxie, myoklonické záškuby. Změny v EEG záznamu. Choroba je asi v 85% sporadická, v 15% familiární. Jatropatogenní přenosy CJD.
- Nová varianta CJD – souvislost s bovinní spongiformní encefalopatií.
- Prevalence sporadické formy CJD asi 1: 100000000, ale roste s věkem.



# Demence prionové etiologie 4

- ✓ Gerstmann-Sträusslerův syndrom – familiární výskyt – hlavní příznaky demence a mozečková ataxie.
- ✓ Familiární fatální insomnie.
- ✓ Heidenheinovo onemocnění je enormně vzácná choroba – výrazné hybné obtíže.
- ✓ Kuru – přenos rituálním kanibalizmem.



# Metabolicky podmíněné demence

- **A) Geneticky nepodmíněné:**
- Demence při jaterním selhání
- Uremická demence
- Demence při elektrolytových rozvratech
- **B) Geneticky podmíněné:**
- Wilsonova choroba
- Akutní intermitentní porfyrie



# Demence na podkladě hypovitaminóz

- **Pellagra** -nedostatek niacinu. 3 hlavní příznaky - demence, dermatitis, diarrhea. Léčba substituční.
- **Deficit vitamínu B12 ?**
- **Deficit folátu ?** (Např. při léčbě methotrexatem).



# Toxicky podmíněné demence

- ✓ Alkoholové demence
- ✓ Farmakogenní demence
- ✓ Demence po intoxikacích CO
- ✓ Demence po intoxikacích průmyslovými škodlivinami
- ✓ Demence při zneužívání drog



# *Ostatní symptomatické demence*

- ✔ Demence při tumorech
- ✔ Demence paraneoplastické etiologie
- ✔ Demence při kolagenózách
- ✔ Demence posttraumatické etiologie
- ✔ Demence při epilepsii (?)
- ✔ Dialyzační demence (?)
- ✔ Demence při endokrinopatiích (hypothyreóza)



# Lehká porucha poznávacích funkcí - F06.7

- ✔ Tato diagnóza není jednotně definována, dochází teprve k ustanovení diagnostické jednotky. Nejméně 3 typy poruch:
- ✔ - **Amnestická forma:** Porucha paměti subjektivní i objektivně měřitelné a event. dalších kognitivních funkcí, nedosahující úrovně demence. Nejsou podstatně postiženy aktivity denního života. Častý je přechod do Alzheimerovy choroby - 15-18 % ročně, také může být preklinické stadium vaskulárních demencí a jiných korových demencí. Také však stacionární - benigní stařecká zapomnětlivost.
- ✔ - Porucha exekutivních funkcí - preklinické stadium subkortikálních demencí.
- ✔ - Přechodné poruchy paměti, pozornosti a dalších kognitivních funkcí i nálady, vázané na přesně definované organické mozkové onemocnění, trvající zpravidla několik týdnů až měsíců (tak je porucha charakterizována nyní dle DSM-IV i MSK-10).



# Profil poruchy kognitivních funkcí u MCI

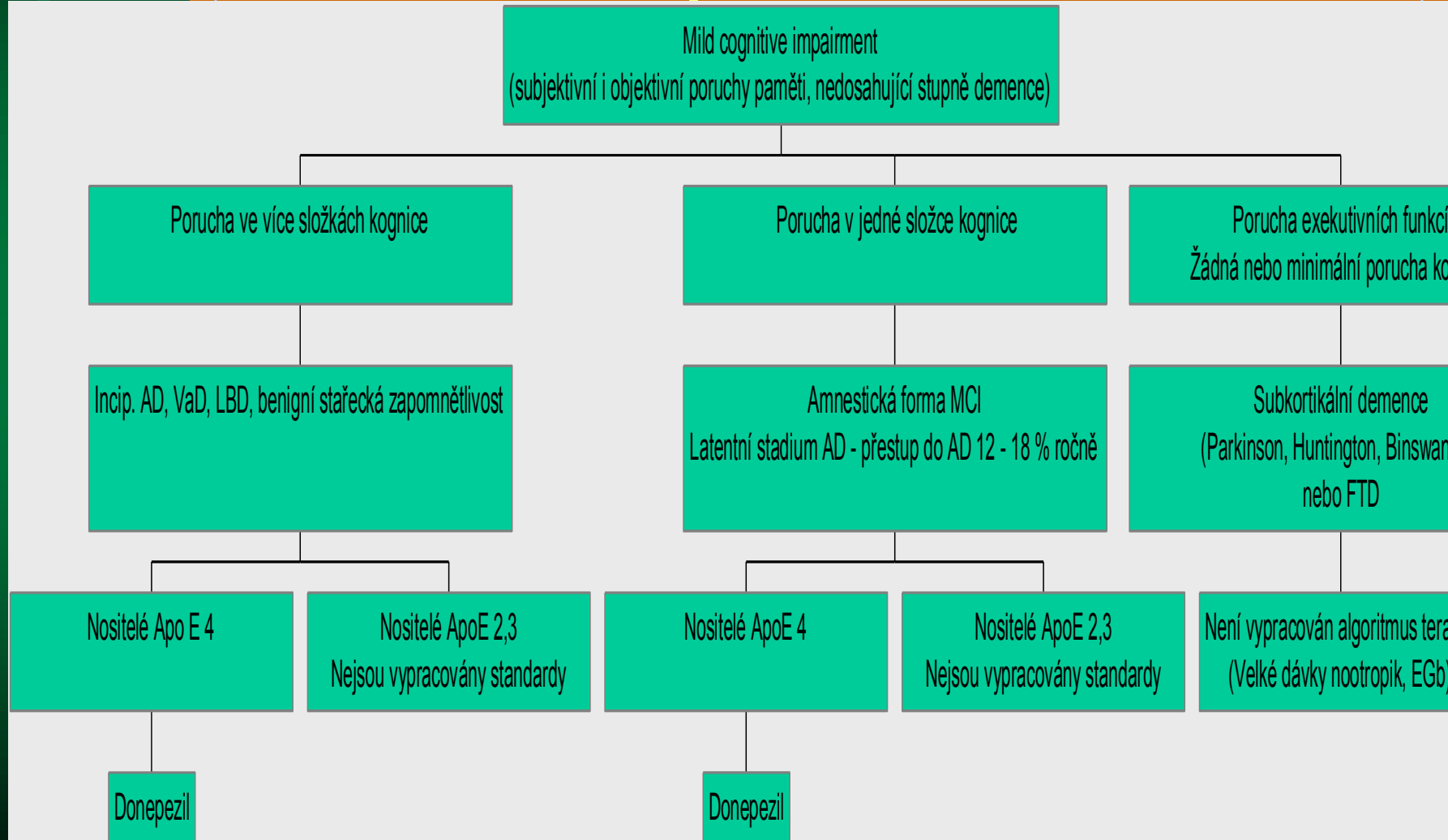
- ✔ Porucha paměti je jak subjektivní, tak objektivní, měřitelná. V oblasti paměti je deficit největší. Více bývá postižena epizodická paměť. Bývá postižena prostorová paměť.
- ✔ Někdy převažují stížnosti na poruchy paměti.
- ✔ Často bývá postižena výkonnost.



# Diagnostická kritéria MCI

- ✓ Normální globální kognitivní funkce
- ✓ Zachovalé aktivity denního života
- ✓ Paměť je porušena vzhledem k věku
- ✓ Postižení nejeví známky demence
- ✓ Subjektivní stížnosti na poruchy paměti
- ✓ Při objektivních měřeních jsou paměť nebo jiné kognitivní funkce sníženy průměrně o 1.5 a více směrodatné odchylky pro odpovídající zdravou populaci

# Algoritmus mild cognitive impairment





**Děkuji za  
pozornost**