

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-hypokineticý 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 gummat, 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

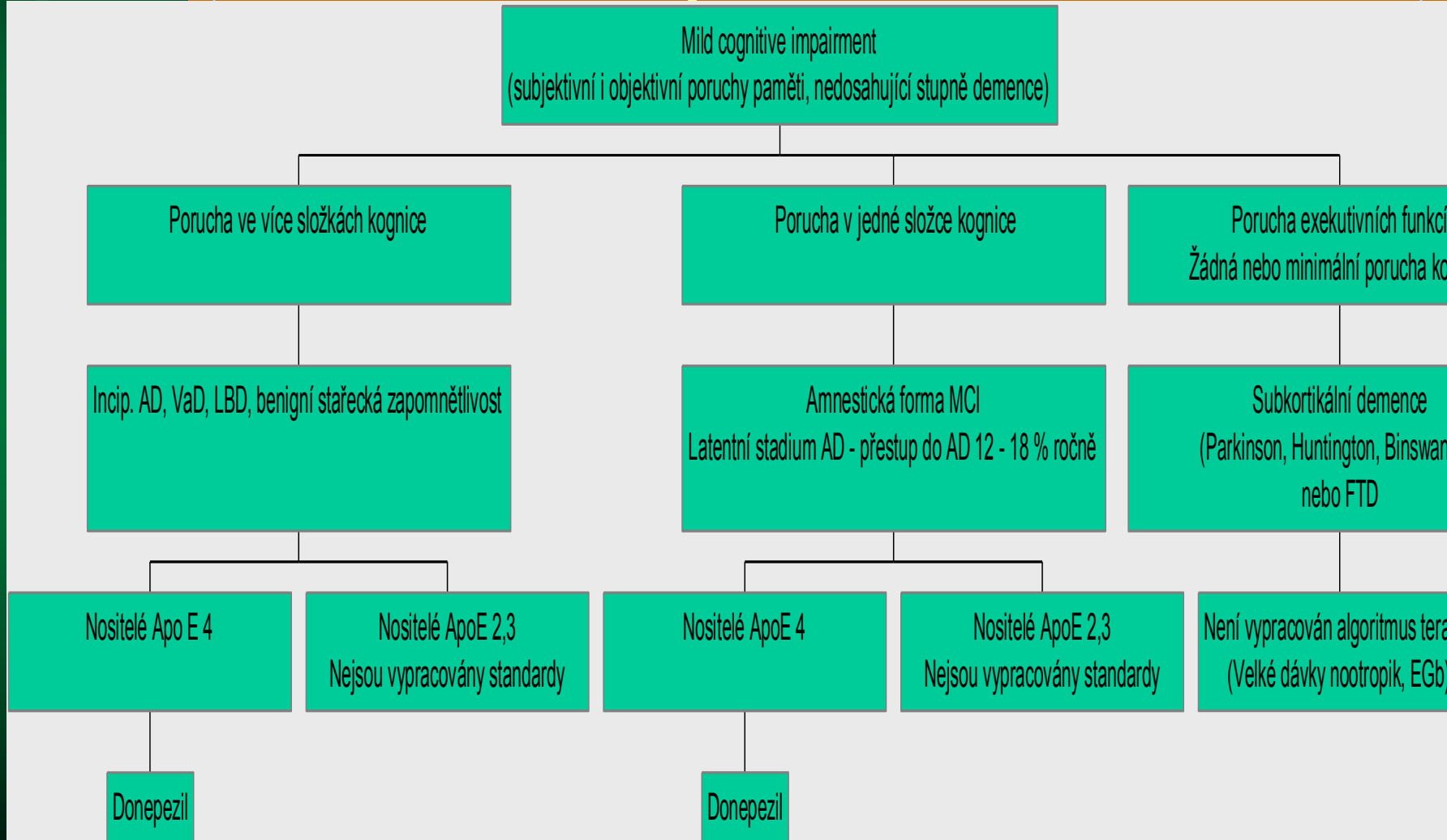
- Porucha paměti je jak subjektivní, tak objektivní, měřitelná. V oblasti paměti je deficit největší. Více bývá postižena epizodická paměť. Bývá postižena prostorová paměť.
- Někdy převažují stížnosti na poruchy paměti.
- Často bývá postižena výkonnost.



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**