

MUDr. Adéla Mitášová, Ph.D.
Neurologická klinika LF MU a FN Brno

DEMENCE



DEMENCE - DEFINICE

De (**bez**) - Mens (**rozum**)

POSTIŽENÍ VÍCE NEŽ JEDNÉ SLOŽKY
KOGNICE (paměť, řeč, exekutivní fce)
A TO TAK, ŽE JSOU
NARUŠENY KAŽDODENNÍ AKTIVITY
(zaměstnání, osobní život)

DEMENCE

- Tichá epidemie 21. století
- Nemoc celé rodiny – **objektivní anamnéza!**
- 150.000 nemocných v ČR

VAROVNÉ PŘÍZNAKY

trvání několik měsíců, pozvolná progrese

- PORUCHY POZNÁVACÍ - **KOGNITIVNÍ**
(paměť, intelekt, orientace, řeč, pozornost, vnímání - bludy, halucinace)
- PORUCHY CHOVÁNÍ - **BEHAVIORÁLNÍ**
(osobnosti, emotivity - apatie, agrese, deprese)
- **ZTRÁTA SOBĚSTAČNOSTI**
(od profese, až po základní sebeobsluhu)

KLASIFIKACE

Swedish Consensus on Dementia and Dementia diseases

A. PRIMÁRNÍ DEGENERATIVNÍ
DEMENCE – **AD, DLBD, FTD**

B. VASKULÁRNÍ DEMENCE

C. SEKUNDÁRNÍ DEMENCE

doprovázející základní

NEUROLOGICKOU či **INTERNÍ** diagnózu

KDO PROVÁDÍ DG. DEMENCE

- Neurolog
- Psychiatr
- Geriatr
(léková preskripce)

- Neuropsycholog

NEUROPSYCHOLOGICKÁ DG

- CÍL:

komplexně zmapovat kognitivní stav pacienta
vyšetřit všechny mozkové laloky

- Nejselektivnější testy na F lalok
- Méně selektivní testy na T lalok
- Nejméně selektivní testy na O+P lalok

ORIENTAČNĚ platí

- Dle typu **dominujícího lobárního** postižení lze usuzovat na možný **typ** demence

F (exekutivní funkce)	FTD
T....P (paměťové funkce)	AD
P + O (vizuokonstruktivní funkce)	DLBD
vícečetné defekty	VD

VÝHODY psychologických testů

- Standardizace (srovnání navzájem)
- Senzitivita (detekce minim. deficitu)
- Reprodukovatelnost (výkonnost v čase)
- Kvantifikace (skóre)

NEvýhody psychologických testů

- Několikahodinová administrace !

- **Bed - side testy**

Krátké, orientační zhodnocení kognice již
v 1.linii (PL, ambulantní specialista)

BED-SIDE testy

MMSE /Minimal State Examination/

- Dosud nejpoužívanější orientační test (1975)

Proč??

VÝHODY:

- časově nenáročný
- jednoduchá administrace
- požadavek pojišťovny
- monitorace dynamiky demence

BED-SIDE testy

MMSE /Minimal State Examination/

- **NEVÝHODY:**

Nedostatečný pro:

- **časné** stádium demence (MMSE často v normě)
- diagnostiku **FTD** (nevyšetří F lalok)
- diagnostiku **DLBD** (nevyšetří O + P lalok)

TÍŽE DEMENCE DLE MMSE 30-0 b.

- Lehká 25 - 18 b.
- Středně těžká 17 - 6 b.
- Těžká 5 - 0 b.
- Norma 28-30 b.
- VÝZNAM - léčebná strategie!

BED-SIDE testy

ACE /Addenbrooke's Cognitive Examination/

Skóre:

- Maximum 100 bodů (MMSE je součástí)

- Méně než 82 bodů

senzitivita demence 84%

specificita demence 100%

BED-SIDE testy

ACE /Addenbrooke's Cognitive Examination/

- POZORNOST, ORIENTACE
- PAMĚŤ
- VERBÁLNÍ FLUENCE
- ŘEČOVÉ schopnosti
- ZRAKOVĚ - PROSTOROVÉ schopnosti

MMSE versus ACE

MMSE

- 10-15 min
- Monitorace rozvinuté demence

ACE

- 25-30 min
- MCI nebo časná demence
- FTD, DLBD

JAKÝ test ZVOLIT?

1. ACE:

- **Podezření** na demenci
- Předpokládaný **jiný typ** demence než AD či VD (např. PDD, DLBD, FTD)

2. MMSE:

- Již pokročilá demence
- **Monitorace** již dříve diagnostikované demence

ETIOLOGIE DEMENCÍ

- Příčinou demence může být přibližně 60 různých onemocnění a stavů

A/ Primární **NEURODEGENERATIVNÍ** Demence

B/**VASKULÁRNÍ** Demence

C/**SEKUNDÁRNÍ** Demence doprovázející základní
NEUROLOGICKOU či INTERNÍ diagnózu
(poruchy metabolismu, nutrice, endokrinopatie, toxické poškození mozku)

VYŠETŘOVACÍ METODY

- Primární cíl: vyloučit LÉČITELNOU příčinu sekundárního syndromu demence!
- KAŽDÝ !!
ZOBRAZOVACÍ vyš. mozku (CT, MRI, PET MRI)
- laboratoř KO, BCHV, B12, T3, T4, TSH, (Cu, ceruloplasmin, lues, HIV, borelioza)
- CSF (základ, triplet, protein 14-3-3)
- (EEG)
- (genetika)

PORUCHY NAPODOBUJÍCÍ DEMENCI

- 1. Minimální kognitivní deficit (MCI)
10-15% transformace do AD
- 2. **DEPRESE** (pseudodemence)
léčebný pokus s antidepresivem
- 3. **DELIRIUM**
náhlý začátek, kolísavý průběh, dny/týdny,
známá příčina (celkové onemocnění, farmaka)
+ kvantitativní porucha vědomí

PORUCHY NAPODOBUJÍCÍ DEMENCI

- 4. NÚ **FARMAKOTERAPIE** ve stáří
 - Anticholinergika (biperiden, tricyklicka)
 - Opioidy
 - Hypnotika

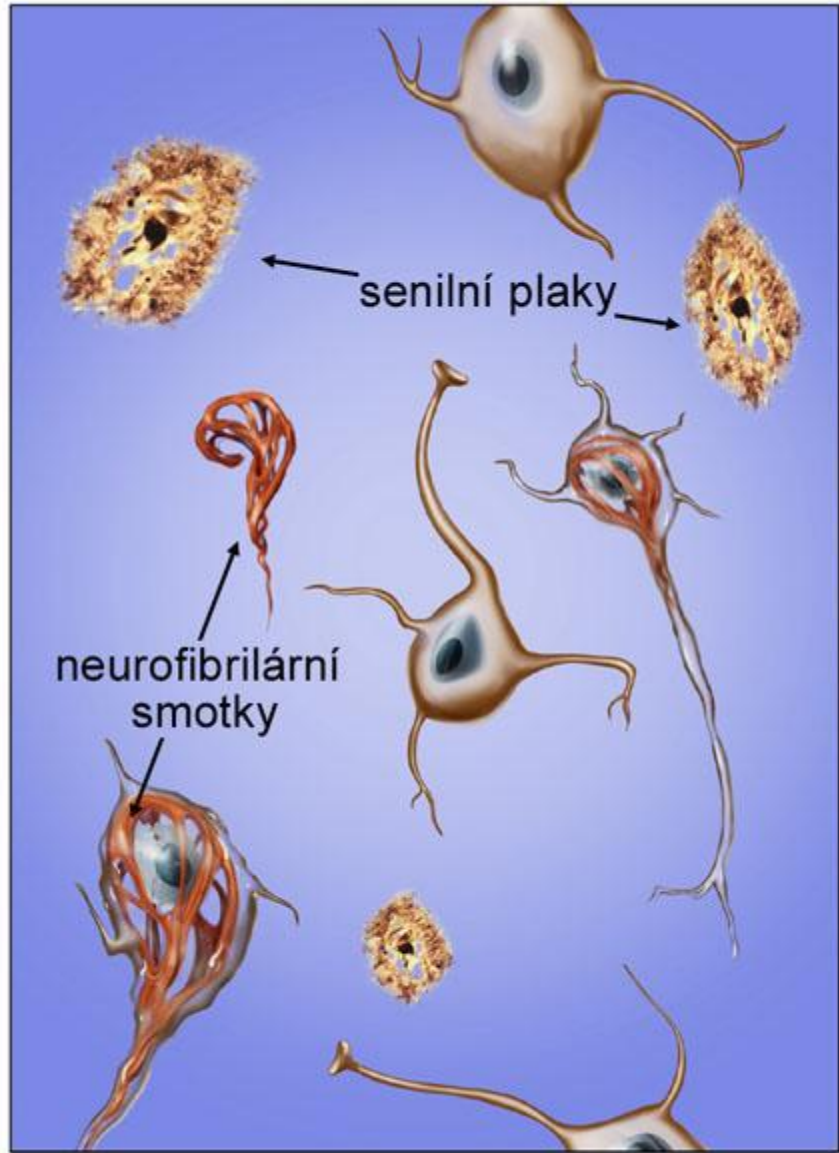
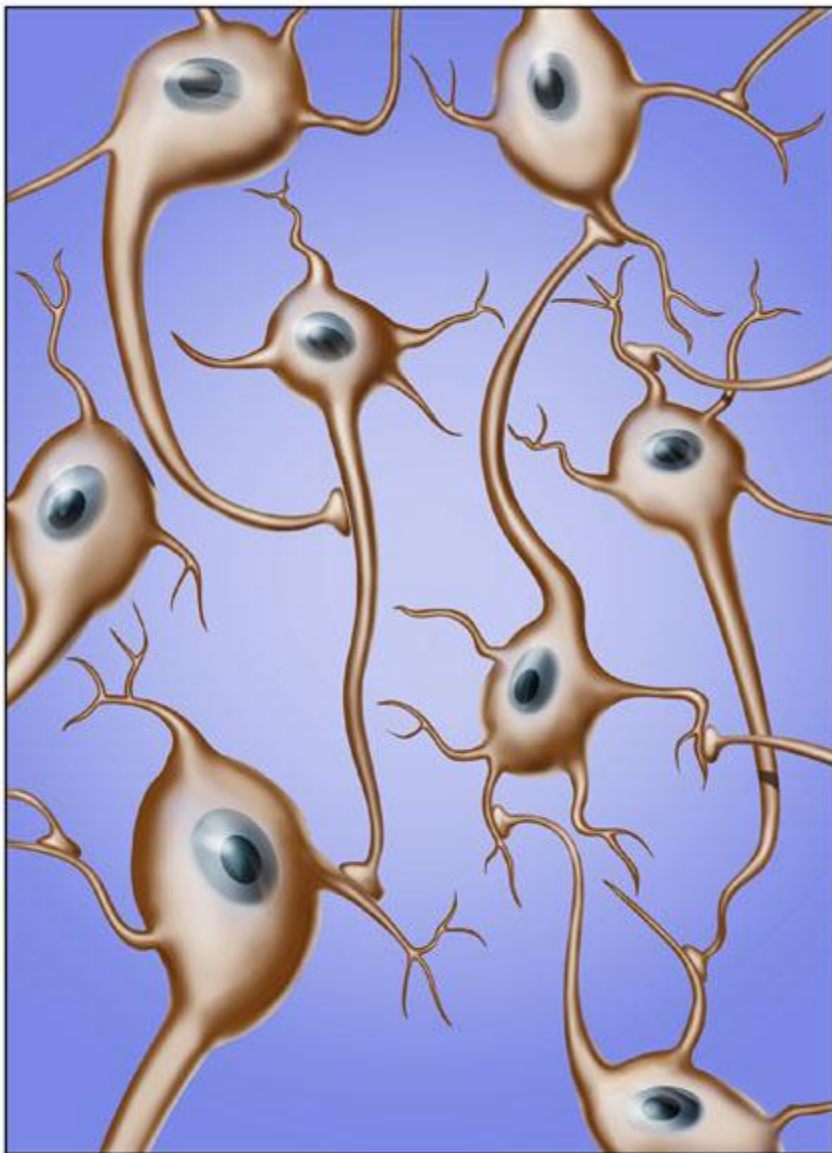
A/ PRIMÁRNÍ DEGENERATIVNÍ DEMENCE

HISTOLOGICKÁ KRITÉRIA:

1. **AMYLOIDOPATIE - AD**
senilní plaky...depozita B amyloidu
2. **TAUOPATIE - FTD, CBD, PSP**
neuronální klubka...depozita TauProteinu
3. **SYNUKLEINOPATIE - DLBD, PDD**
Lewyho tělíška...depozita synukleinu

ALZHEIMEROVA DEMENCE

- **NEJČASTĚJŠÍ !!**
Až 60% všech typů demencí
- Preklinické stadium až 15 let
- Neuropsychologické vyš.: **1. PROJEV - PORUCHA KRATKODOBÉ PAMĚTI**
- T-P lalok
- HISTOLOGIE: AMYLOIDOPATIE
Senilní plaky - depozita B amyloidu
Neurofibrilární klubka - depozita Tau proteinu



RIZIKOVÉ FAKTORY

- **VĚK !!!!** 65 let - 5%
85 let - 50%
každých 5 let se riziko zdvojnásobuje
- nízké vzdělání
- nedostatečná intelektuální a fyzická aktivita
- sociální izolace
- ženské pohlaví (3,1 x)
- genetické faktory (časný počátek)

TYPY AD

- 1. AD s **časným** počátkem (do 60 let věku) 5%
genetický rizikový faktor:
alela E₄ pro apolipoprotein E (Apo E₄)
- 2. AD s **pozdním počátkem** - většina pacientů
sporadická forma

KLINICKÁ DG Alzheimerovy demence

- **1. PRAVDĚPODOBNÁ**
- porucha 2 či více kognitivních funkcí, progresivní rozvoj mezi 60-90 lety, absence poruchy vědomí, deprese, anxieta, bludy, halucinace, emoční labilita, ztráta hmotnosti, inkontinence
- možné doprovodné neurol. příznaky (epilepsie, ex py příznaky)

- **2. JISTÁ**
- histologický průkaz biopsií, nekropsií

RADIOLOGICKÁ DIAGNOSTIKA AD

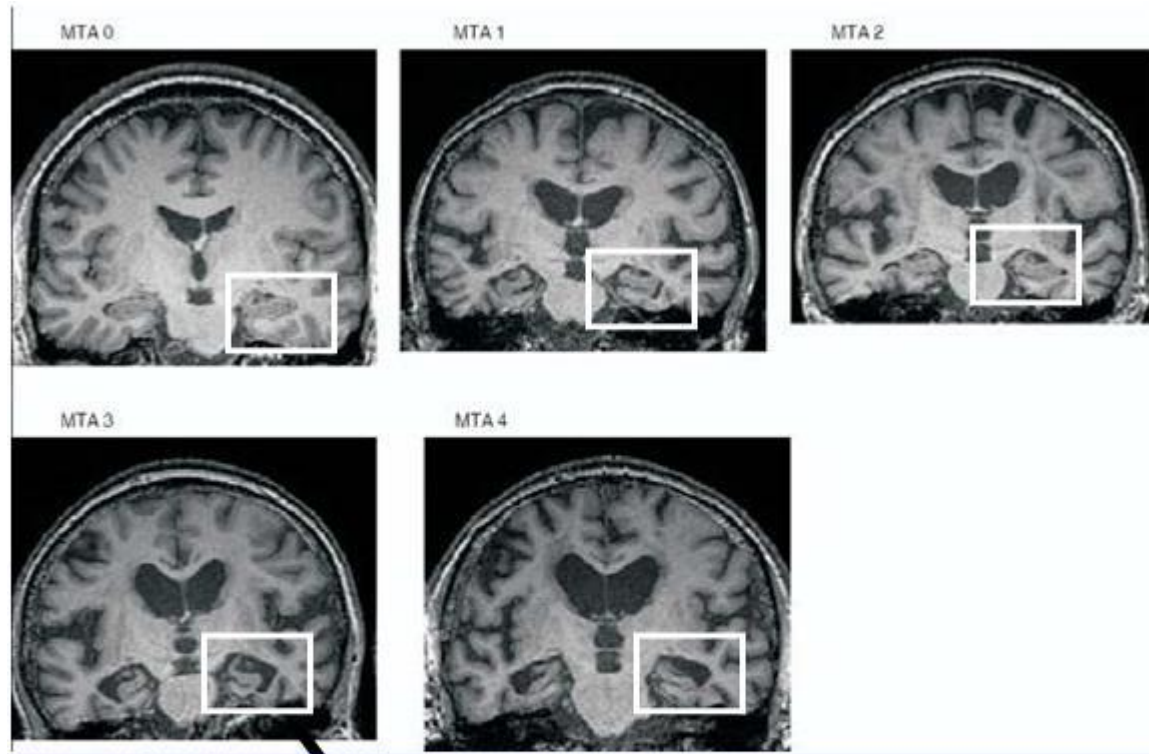
CT MOZKU: RUTINNĚ

- **atrofie T laloků** (P)
- rozšíření postranních komor

MRI MOZKU: RUTINNĚ

- **zmenšení hippokampu** (vysoká specificita)

MRI - Atrofie hippokampů

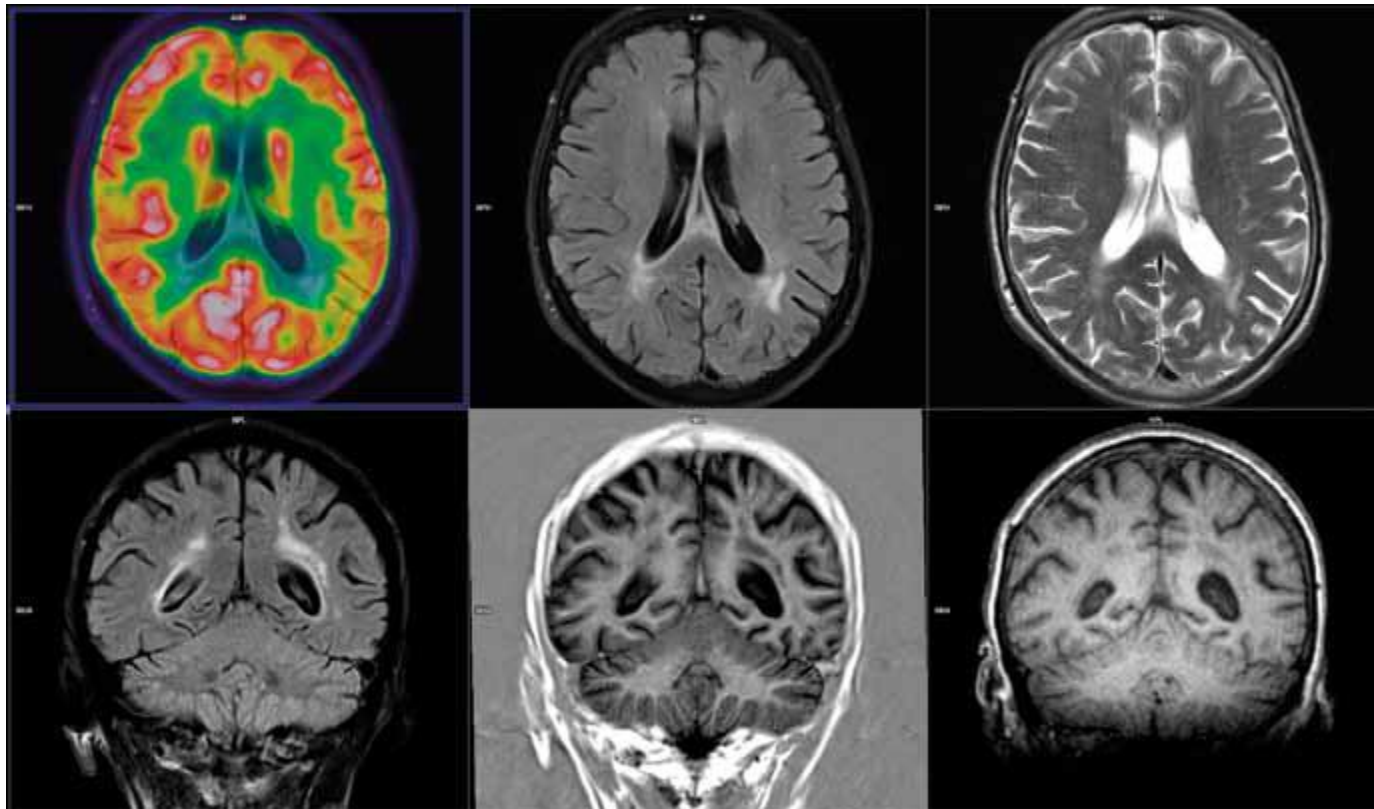


RADIOLOGICKÁ DIAGNOSTIKA AD

PET MRI MOZKU

- i.v.aplikace radiofarmaka
FDG (fluorodeoxyglukoza) - pokles perfúze a
utilizace glukózy **MEDIOTEMPORÁLNĚ**
(gyrus cinguli, precuneum)...T-P laloky
- FN Brno 2017

FDG PET MRI



RADIOLOGICKÁ DIAGNOSTIKA AD

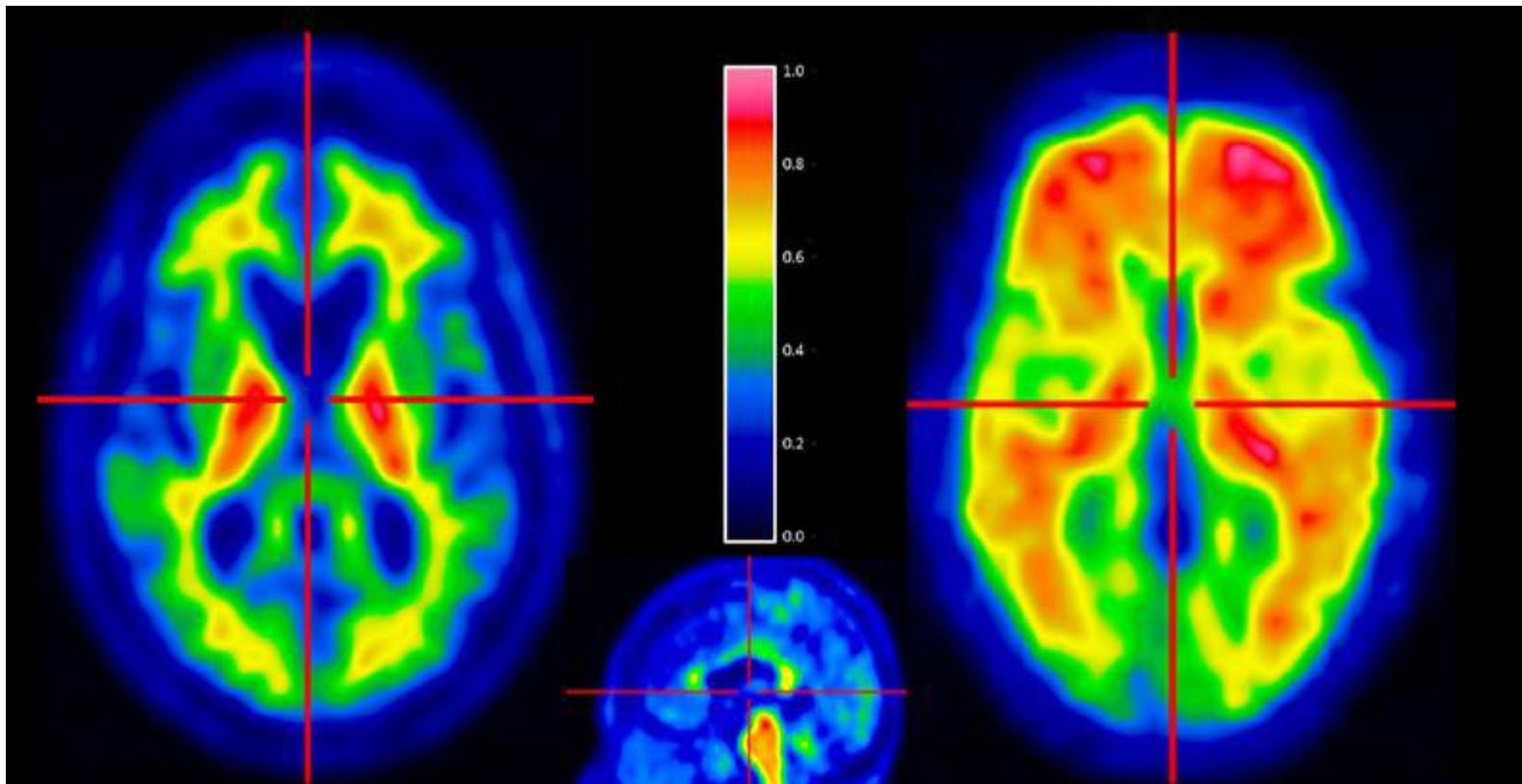
AMYLOIDOVÝ PET MRI MOZKU:

- In vivo zobrazení amyloidových plaků
- 38 000 Kč
- BENEFIT: MCI....indikace léčby
časnější stanovení dg
negativní nálezn vylučuje AD
klinické studie
- NE: Asymptomatický pac.+ RA nebo + ApoE₄

AMYLOIDOVÝ PET MRI

■ NORMA

PATOLOGIE

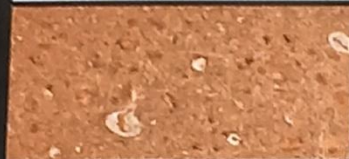


Výskyt amyloidových plaků

Barevná stupnice

Zobrazení pomocí přípravku VIZAMYL⁶

Časté



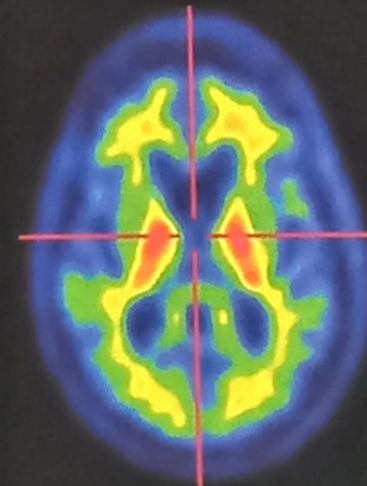
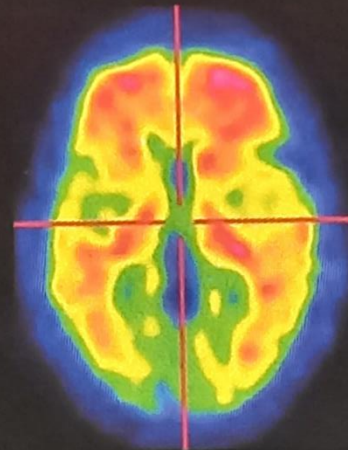
Středně časté



Ojedinělé



Žádné



LIKVOROLOGICKÁ DG AD

TRIPLET: 3 biomarkery, bílkoviny

- BETA-AMYLOID snížen
- TAU-PROTEIN zvýšen
- P/TAU-PROTEIN zvýšen - nejcitlivější (3x)
- Negativní nálezn vylučuje AD
- FN Brno (2019)

FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA AD

čím dříve, tím lépe

- SYMPTOMATICKÁ : NEVYLÉČÍME, NEZASTAVÍME
ZPOMALÍME

- A/ INHIBITORY ACETYLCHOLINESTERAZY

I: Lehká a středně těžká demence (MMSE 25-13 ČR)

- Donepezil 10mg 1x1
- Rivastigmin 6mg 2x1 (9,5 mg náplast 1x1)
- Galantamin

NÚ: Dyspeptický sy, ex py sy

Preskripce: neurolog, psychiatr, geriatr

FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA AD

- **B/ MEMANTIN** - vliv na NMDA receptory a snížení toxického vlivu zvýšené hl. glutamátu na neurony
I: Středně těžká demence (MMSE 17-6)
- **A+B/ DUÁLNÍ terapie** (MMSE 17-13)
- Časná stádia - paměť Pozdní stádia - chování

FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA AD

- LÉČBA **DEPRESE + ANXIETY:**
SSRI, SNRI, BZD
cave tricyklicka - anticholinergní NÚ
- LÉČBA **PSYCHOTICKÝCH** PROJEVŮ:
Antipsychotika

FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA AD

- Nepodávat: nootropika (Piracetam, Geratam), vasodilatancia!!!
- Podpůrná terapie !!: kognitivní trénink
fyzická aktivita
jen spolknout tbl je málo!
- Od r 2004 nemáme nový preparát
- Nové klinické studie: biologická léčba, monoklonální PL proti amyloidu

DLBD - Difusse Lewy Body Disease

- HISTOLOGIE: SYNUKLEINOPATIE

Až 20% demencí! Poddiagnostikována

HISTOPATOLOGIE: Lewyho tělíška v kmeni, limbickém kortexu, neokortexu T-F

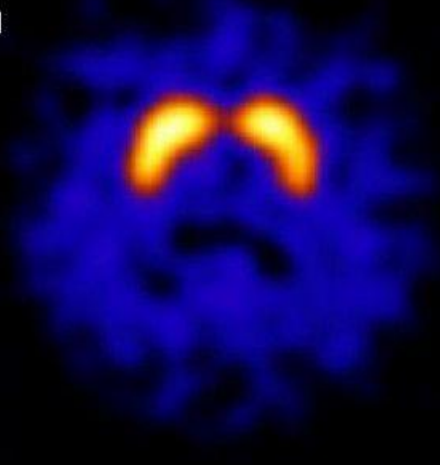
DAT scan - asym. vychytávání ve striatu

PET MRI - sym. kortikální hypoperfúze T-P-O

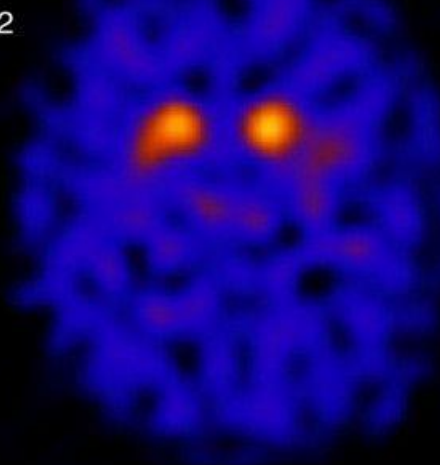
Neuropsycholog. vyš.: vizuokonstruktivní fce (O-T-P)

Dopaminergic FP-CIT SPECT Imaging

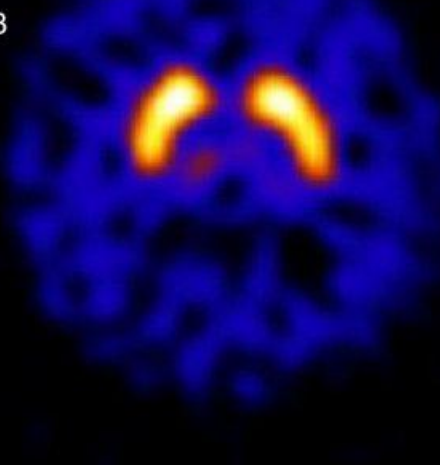
Case 1



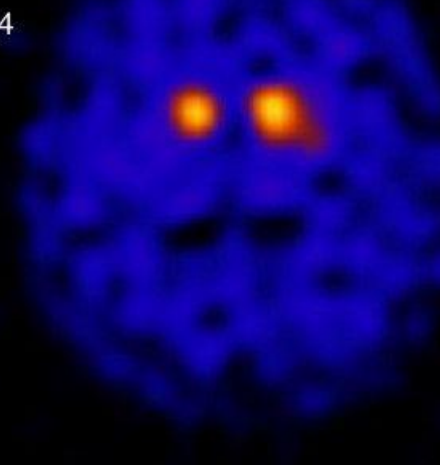
Case 2



Case 3



Case 4



AD

DLB

DLBD - Difuse Lewy Body Disease

KLINIKA: fluktující kognitivní porucha
zrakové halucinace
parkinsonismus

TERAPIE:

- **CAVE neuroleptická hypersenzitivita** (prudké zhoršení parkinsonismu)
- Jen atypická neuroleptika
- Inhibitory acetylcholinesterázy
- L-Dopa v počátečním stádiu

FTD - FRONTOTEMPORÁLNÍ DEMENCE (Pickova choroba)

- HISTOLOGIE: TAUOPATIE (ubiquitinopatie)
Cytoplasmatická depozita Tau proteinu
- Neuropsychologické vyš.: **1. PROJEV - PORUCHA CHOVÁNÍ
nebo ŘEČI**
- F + T lalok
- MLADŠÍ VĚK - **před 65. rokem** (45 -65)
- FAMILIÁRNÍ VÝSKYT (**30-50%**)
- RYCHLEJŠÍ PROGRESE

VARIANTY FTD

- 1. S PORUCHOU CHOVÁNÍ (frontální, behaviorální) - 55%
- 2. S PORUCHOU ŘEČI (primární progresivní afázie)
- Mohou se v průběhu kombinovat

1. FRONTÁLNÍ VARIANTA

HLAVNÍ příznaky:

- Časná **změna chování** (odbržděnost, stereotypie, vulgarismy)
- Časná deteriorace společenského chování
- Časně emotivní poruchy (apatie, afektivní příznaky)

POZDNÍ somatické příznaky:

- Parkinsonismus, MND (10-15 %)

1. FRONTÁLNÍ VARIANTA

Strukturální VYŠETŘENÍ (MRI, PET MRI) :
- sym atrofie F + předních T laloků

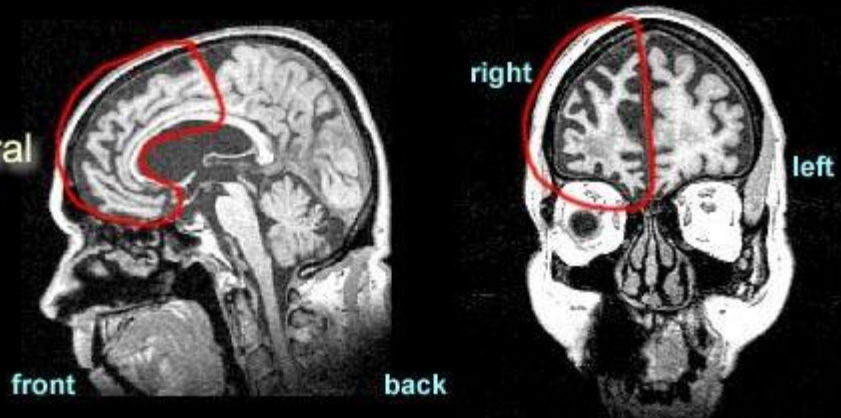
TERAPIE :

- Deficit serotoninového a dopaminového transmitterového systému - **SSRI**
- Atypická neuroleptika
- (kognitiva spíše ne – není efekt)

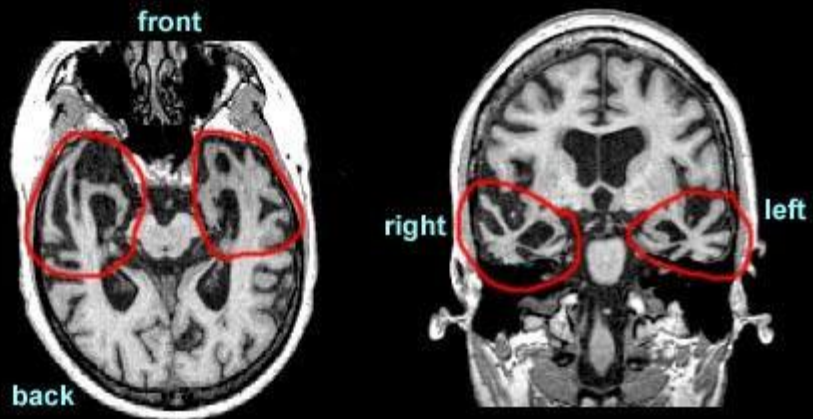
2. PRIMÁRNÍ PROGRESIVNÍ AFÁZIE (PPA)

- Podtypy: progresivní nonfluentní afázie
sémantická
logopenická (anomická)
- HLAVNÍ příznak: **fatická porucha**
- Strukturální VYŠETŘENÍ: asym. atrofie T
(dominantního) laloku
- TERAPIE: Logopedie

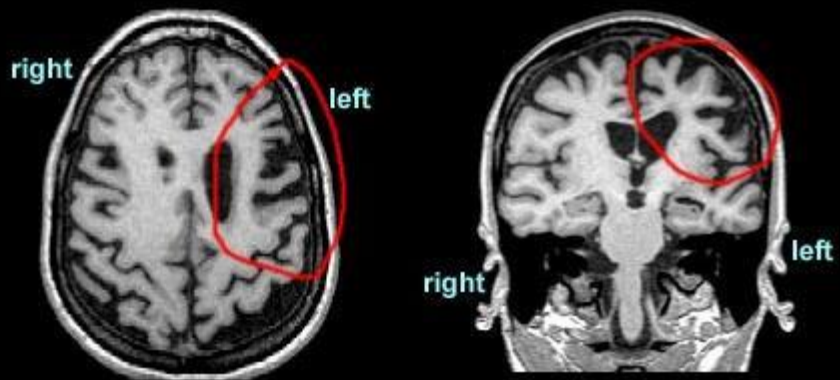
Frontotemporal
Dementia
(FTD)



Semantic
Dementia
(SD)



Progressive
Non-Fluent
Aphasia
(PNFA)



B/VASKULÁRNÍ DEMENCE

- 20% demencí
- po CMP 5x vyšší riziko
- muži více než ženy

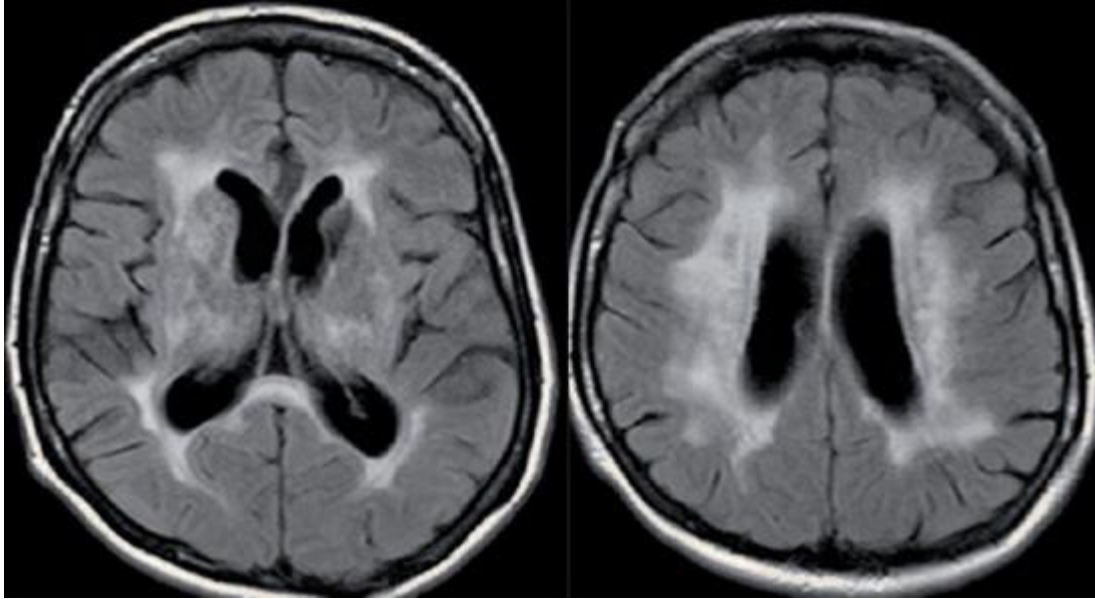
- dg. problematická, odlišení od koeexistující AD jen histologicky, resp. často smíšená D

DIAGNOSTICKÉ METODY VD

- MRI (CT) mozku
- neuropsychologické vyš.: vícedoménové, víceložiskové postižení
- UZ MMT
- Likvor: biomarkery negativní

KLASIFIKACE TYPU VD (NINCDS/AIREN)

1. D. při mikroangiopatii (v 90% důsledek HT)
Binswangerova nemoc (subkortikální leukoencefalopatie)
2. D. při strategicky umístěném infarktu, ICH (F, T)
3. Multiinfarktová D. (mnohočetné malé i velké infarkty)
4. D. při difúzní hypoxicko-ischemické encefalopatii (KPR)
- (5.) D. hereditární: AMYLOIDOVÁ angiopatie (ICH + CMP)
CADASIL (AD, mutace na 19. chromozomu)
- mladší věk, migrény, kožní biopsie (depozita cév. stěny)



TERAPIE VD

- Primární a sekundární PREVENCE cerebrovaskulárních onemocnění
- Inhibitory acetylcholinesterázy
- Memantin
- Nepodávat nootropika, vasodilatancia

SMÍŠENÁ DEMENCE

- ČASTÁ
- Dominující AD s cévním postižením
- Dominující VD s Alzheimerovskými změnami

C/ SEKUNDÁRNÍ DEMENCE

- 1. Symptom základního **neurologického** onemocnění
- 2. Symptom základního **interního** onemocnění

C/ SEKUNDÁRNÍ DEMENCE

1. PŘI ZÁKLADNÍ **NEUROLOGICKÉ** DG:

- Normotenzní hydrocefalus
- Mozkové nádory
- KCT - chronický SDHematom
- Epilepsie
- Neuroinfekce - JCD, neurosyfilis, AIDS
- SM pozdní stádia
- Huntingtonova nemoc
- Wilsonova choroba

C/ SEKUNDÁRNÍ DEMENCE

2. PŘI ZÁKLADNÍ INTERNÍ DG:

- Jaterní encefalopatie
- Dialyzační uremická encefalopatie
- Endokrinopatie (hypothyreóza)
- Karence vitamínu B₁₂, B₁, B₆, folátu
- Chronický ethylismus

Jakob - Creutzfeldt disease (JCD)

- **Prionové onemocnění** (proteinová molekula)
- Vždy 100% mortalita
- Incidence 1-2 / 1 milion
- Inkubační doba i více jak 10let
- Nejvíce infekční **MOZEK!**
- mozkové obaly, rohovka ...krev? (nová varianta)
- **RIZIKO:** Transplantáty od nemocného
- (od r. 2007 povinné testování dárců rohovky)
- NCH operace (kontaminované nástroje)
- Dezinfekce, UV záření, var více jak 1 hod- **NEZNIČÍ!**

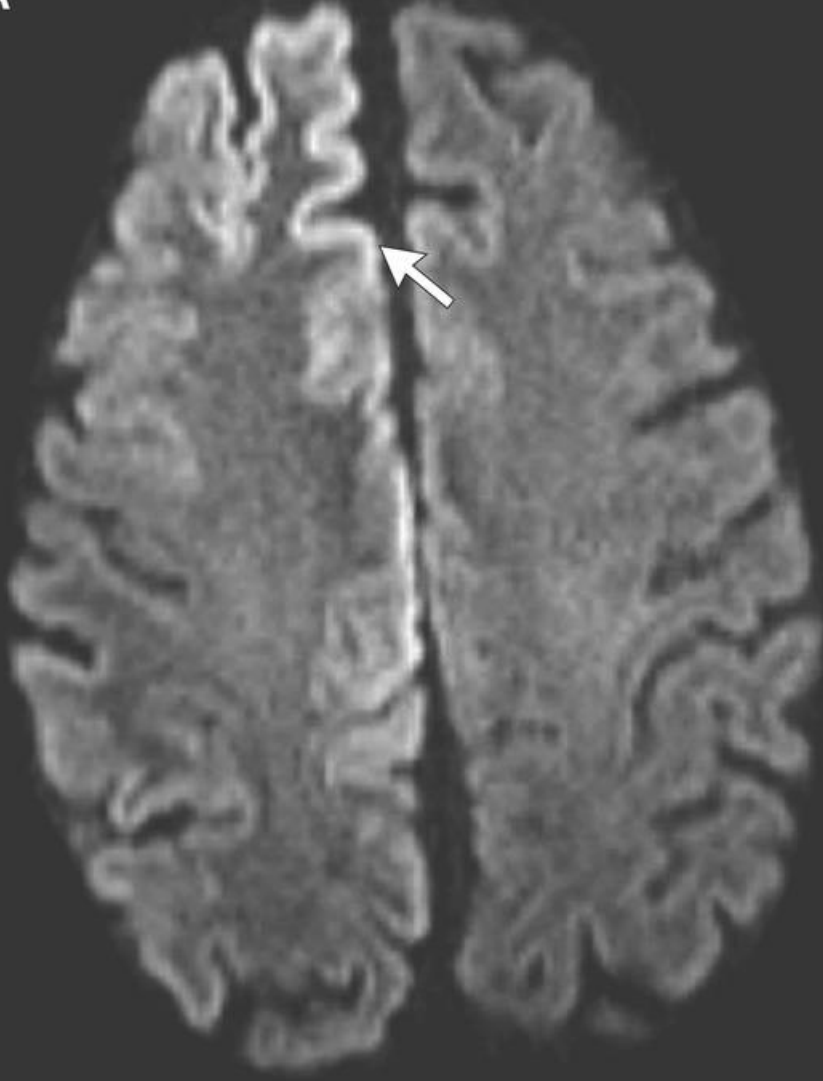
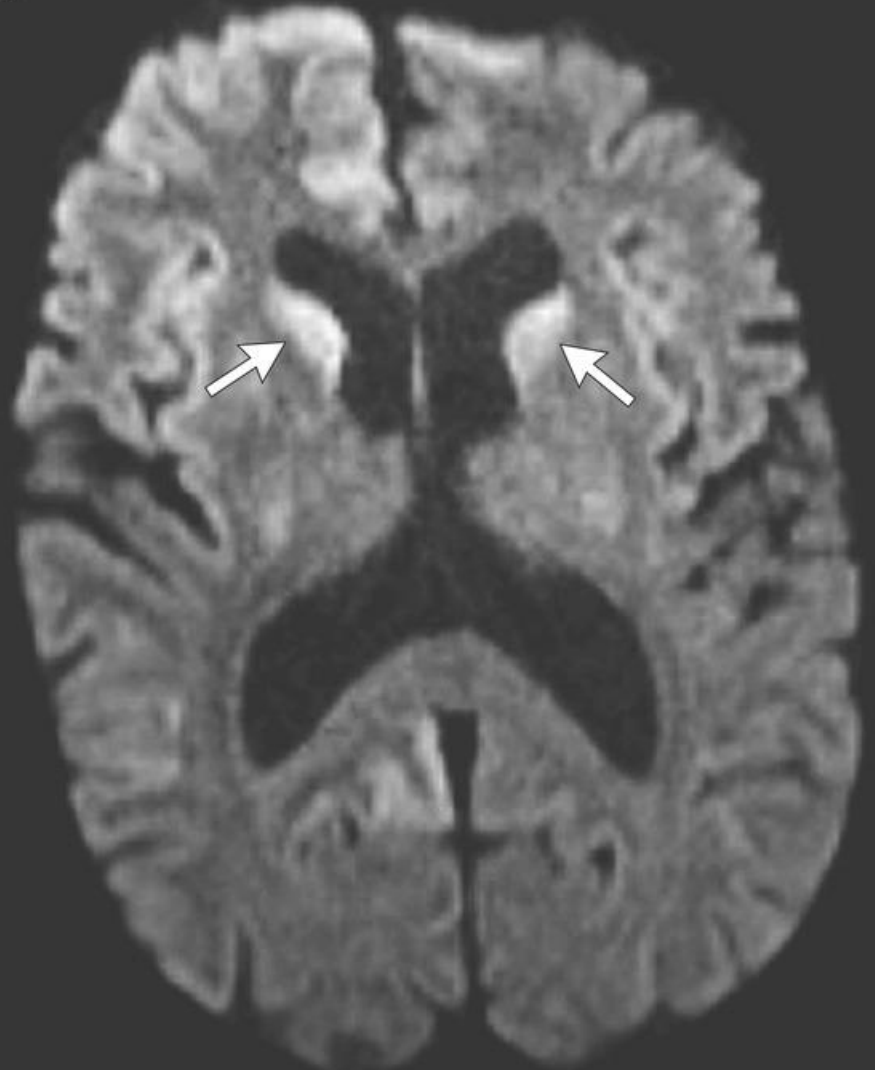
KLINIKA JCD

- Rychle progredující demence
 - Cerebelární příznaky (ataxie)
 - Zrakové příznaky
 - Extrapiramidové příznaky (myoklonus)
 - Pyramidové příznaky
 - Akinetický mutismus
-
- PITVA POVINNÁ (referenční laboratoř Praha)

DIAGNOSTIKA

- EEG - detekce trifázických vln
- CSF - detekce 14-3-3 proteinu
 - extrémně zvýšená hodnota Tau-proteinu
- MRI mozku - hyperintenzity v ncl. caudatus + putamen
(genetická varianta - hyperintenzity v thalamu)

Kauzální **LÉČBA NEEXISTUJE**

A**B**

VARIANTY

- **1. SPORADICKÁ, klasická** 85%
50-70 let
trvání 6 měsíců
- **2. GENETICKÁ (mutace PRNP genu)** 10-15%
de novo nebo AD familiární přenos 80% (Slovensko)
- **3. NOVÁ varianta (infekční)** 2-3% (ČR ne)
19-39 let
trvání 1-1,5 roku
konzumací produktů infikovaných zvířat (BSE)

Další (vzácná) prionová onemocnění

- KURU
 - kanibalismus, Papua N. Guinea
- FFI Fatální familiární insomnie
- Gerstman-Straussler-Scheiner o.
 - demence, ataxie, ex py sy
 - genetické o.

DĚKUJI ZA POZORNOST

