



DEMENCE - PŘEHLED PROBLEMATIKY

Petr Kozelek

Psychiatrická klinika 1.LF UK & VFN, Praha

Psychopatologie v závislosti na věku

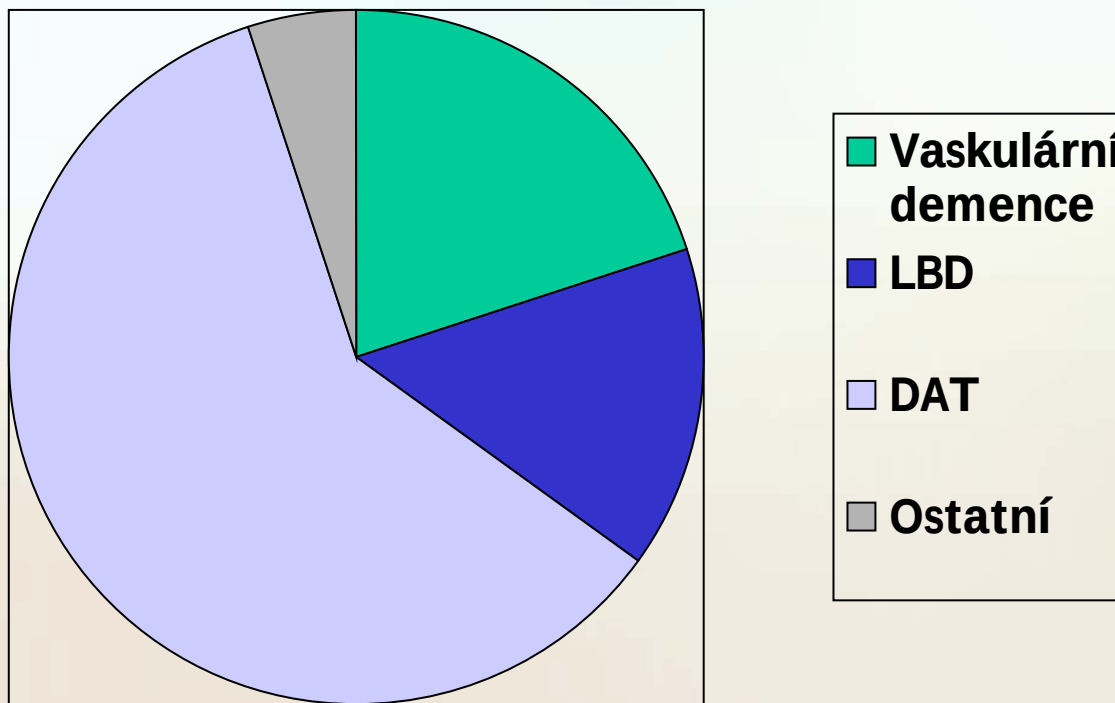
Do 45 let

- Neurotické poruchy, stresové poruchy
- Poruchy způsobené abusem alkoholu a psychotropních látek
- Poruchy z okruhu F20 (schizofrenie, poruchy s bludy, schizoafektivní poruchy)

Nad 65 let

- Afektivní poruchy
- Organické duševní poruchy (včetně demencí)

Výskyt demencí v populaci



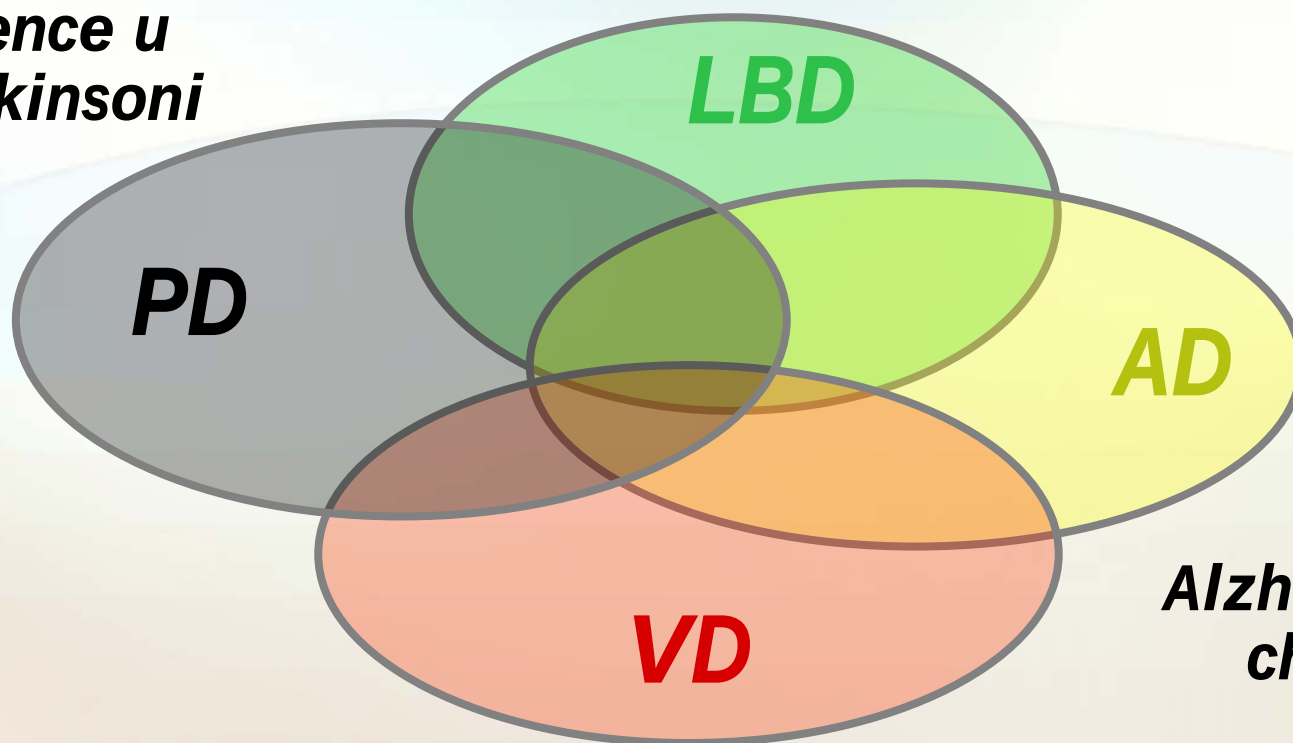
Prevalence v populaci **1-2%**

- **Alzheimerova choroba** **50 - 70%**
- **Vaskulární demence** **10 - 30%**
- **Lewy body disease** **10 - 20%**
- **Frontotemporální demence** **1 - 20%**
- **Parkinsonova nemoc** **1 - 10%**
- **PSO, NTH, sekundární** **1 - 10%**

= celkem 160%

***Demence u
M.Parkinsoni***

***Korová Lewy
body disease***



***Alzheimerova
choroba***

Cévní změny

Syndrom demence

- stav, kdy dochází ke snížení intelektu a paměťové úrovni oproti stavu premorbidně
- je možno diagnostikovat od 2 let věku (x MR)
- postihuje celkově kognitivní funkce a osobnost
- postižení emotivity, pozornosti, vnímání
- postižení osobnosti ve všech 3 aspektech – intelekt, temperament i charakter

= ABC syndrom

A – aktivity denního života

B – behaviorální a psychologické příznaky

(poruchy chování, deprese, halucinace a bludy, poruchy cyklu spánek-bdění, ...)

C – kognitivně-mnestické poruchy

(řeč, apraxie, poznávání, úsudek, exekutivní funkce)

MÍRNÁ KOGNITIVNÍ PORUCHA

- 3 skupiny seniorů z hlediska kognice:
 1. zdraví senioři
 2. nemocní trpící demencí
 3. jedinci s kognitivním postižením nesplňujícím kriteria demence = riziková skupina pro rozvoj neurodegenerativních demencí
- dříve benigní stařecká zapomnětlivost
- fyziologicky se s věkem snižuje kognitivní výkonnost
- staří lidé hůře zacházejí s informacemi nedávno uloženými a hůře vybavují jména
- zpomaluje se PMT, schopnost soustředění, činnosti vyžadující visuomotorickou koordinaci
- prodlužuje se reakční doba

- nápověda a připomenutí zlepší paměťový výkon
- vystupňované příznaky MCI bývají součástí deprese ve stáří – pseudodementia (!)
- průkaz poruchy vštípivosti, tj. ukládání informací do paměti, je vždy patologický
- KMD neinterferuje s aktivitami denního života
- každý starší člověk se subjektivním paměťovým úbytkem by měl být vyšetřen

- **2 typy MKD:**

1. **amnestický** – preklinické stadium AD (12-18% přechází do Alzheimerovy choroby), event. VD či jiných korových demencí
 - stacionární forma = bng. stařecká zapomětlivost
 - osoby s Apo-E4 mají nepříznivou prognózu
2. **neamnestický** – subj. úbytek paměti není obj. měřitelný X postiženy jsou další funkce
 - a) exekutivní fce → subkortikální demence
 - b) fatické fce → FTD
 - c) poruchy více funkcí → LBD, VD

Terapie MKD

- včasná léčba by mohla zabránit nebo oddálit rozvoj AD X chybí standardy
- **↑dávky nootropik** (Ginkgo biloba prep. apod.)
- **ACHEI** – donepezil (studie u Apo-E4 – efekt po 1 a 3 letech), galantamin KI (†), rivastigmin chybí data

Klasifikace demencí

- **1. Primární (atroficko-degenerativní) demence**

- *Alzheimerova choroba*
- *Lewy body disease*
- *Nemoc s argyrofilními zrny*
- *Demence při Parkinsonově chorobě*
- *Huntingtonova chorea*
- *Progresivní supranukleární obrna*
- *Pickova choroba*
- *Jiné převážně lobární atrofie*

- **2. Sekundární (symptomatické) demence**

- A. Ischemicko-vaskulární etiologie*

- *Multiinfarktová demence*
- *Binswangerova choroba*
- *Demence při status lacunaris*
- *Strategický infarkt*

B. Další sekundární demence

- *Demence infekční etiologie (neurolyues, AIDS-demence komplex, postencefalitické d. ...)*
- *Alkoholové demence (simplexní, Korsakovův sy, Wernickeho sy)*
- *Demence způsobené priony (JCD, GSSD, FFI)*
- *Metabolické demence (hypovitaminózy, Wilsonova choroba, renální a hepatální encefalopatie)*
- *Demence při endokrinopatiích (hypothyreóza, Cushing sy)*
- *Demence intoxikační etiologie (CO, Pb, Hg, Al, rozpouštědla)*
- *Farmakogenní demence (anticholinergika, BZD, cytostatika, ...)*
- *Demence traumatického původu (postkontuzní, e. pugilistica)*
- *Demence při kolagenózách (NP-SLE)*
- *Demence při mozkových tumorech a paraneoplastické demence*
- *Demence při epilepsii*

ALZHEIMEROVA CHOROBA

- nejčastější demence vůbec, představuje okolo 50 % všech demencí.
- v 65 letech trpí střední až těžkou formou AD asi 2,5 % populace - tato četnost se pak každých 5 let přibližně zdvojnásobí.
- AD je čtvrtá až pátá nejčastější základní příčina smrti.
- AD je neobyčejně nákladná choroba.

Klinický obraz Alzheimerovy choroby

- forma s *časným X pozdním začátkem* (hranice 65 let)
- pomalý, nenápadný začátek, plíživý kontinuální průběh.
- na počátku poruchy pozornosti, ztrácení věcí, brzy poruchy prostorové a časové orientace, časná porucha **epizodické** paměti.
- poruchy soudnosti a logického uvažování.
- časný úpadek osobnosti.
- v pokročilých stadiích těžké poruchy paměti ve všech složkách, těžká deteriorace intelektu.
- nekonstantně poruchy dalších kognitivních funkcí, např. fatické poruchy.
- poruchy aktivit denního života - až do plné nesoběstačnosti.
- poruchy chování, emotivity, spánku.

Průběh Alzheimerovy choroby

- trvání 3-15 let od objevení se prvních příznaků, výjimečně déle.
- průběh je plynule progredientní, bez větších krátkodobých výkyvů.
- choroba končí letálně - je to jedna z nejčastějších primárních příčin smrti.

Neuropatologie AD I.

- zřejmě stěžejní děj = **tvorba a ukládání beta-amyloidu v extracelulárních prostorech kortexu**
- B-amyloid derivován z transmembránově uloženého neuronálního proteinu - ***amyloidového prekurzorového proteinu (APP)***
- ze solubilních fragmentů APP vznikají nejprve velmi neurotoxické oligomery, které pak koagulují, polymerují a tvoří **B-amyloid**.
- **plaky** představují ložiska, z nichž vzniká neurodegenerativní kaskáda – zánětlivá reakce s uvolněním cytokinů (IL1, IL6), aktivací COX, s uvolněním velkého množství volných radikálů, s aktivací některých proteinkináz a dalších enzymů.

Neuropatologie AD II.

- aktivací **glykogen syntázy-kinázy 3 B** (GSK3_{beta}) a dalších enzymů je spuštěna degenerace intraneuronálního **tau proteinu**, který je sdružen s mikrotubuly
- tento protein je hyperfosforylován, polymeruje, vytváří párově heliakální filamenta, z nichž vznikají nakonec neurofibrilární **tangles** (uzlíčky, košíčky) - takto postižené neurony podléhají **apoptóze**
- je porušeno více informativních systémů uvnitř neuronů, dochází k zvýšené expresi nežádoucích genů a k zvýšené neuronální apoptóze.

Neuropatologie AD III.

- z neurotransmiterových systémů je porušen již v časných fázích AD acetylcholinergní systém, významný pro kognitivní funkce i vědomí.
- později dochází k poruše glutamátergní transmise – je porušen kortikální reuptake glutamátu, dochází k projevům excitotoxicity, především na ionotropních receptorech typu NMDA
- dochází k zvýšenému influxu kalcia do neuronů, k aktivaci některých proteinkináz a fosforyláz, a v konečném důsledku k neuronální apoptóze
- je také porušen jeden ze základních mechanismů učení – dlouhodobá potenciace

Terapie Alzheimerovy choroby

- v současnosti není známa kauzální terapie AD
- jako „**evidence-based**“ terapii možno v současnosti označit pouze použitím inhibitorů mozkových cholinesteráz (*donepezil, rivastigmin, galantamin*) + mírného kompetitivního inhibitoru NMDA receptorů *memantinu*
- Jsou vyvíjeny nové přístupy:
- především antiamyloidní terapie (např. inhibitory enzymů beta-a gama-sekretáz, inhibitory oligomerace a polymerace fragmentů APP, vakcinace a monoklonální protilátky proti B-amyloidu)
- blokátory GSK3_{beta}
- látky ovlivňující výdej BDNF a jiných mozkových růstových faktorů
- látky modulující na různé úrovni acetylcholinergní a glutamátergní transmise a řada dalších látek

DEMENCE S LEWYHO TĚLÍSKY

Diagnostická kritéria LBD

1. Neurologické příznaky LBD:

- **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, časté pády

2. Psychiatrické příznaky LBD:

- dlouhodobě – progredientní demence
- v krátkém časovém horizontu častá fluktuace stavu, především kolísání pozornosti
- častá přidružená tranzitorní deliria
- zrakové halucinace, paranoidně-persekuční bludy
- častá depresivní symptomatika

DEMENCE PŘI M.PARKINSONI

- rozvíjí se u 10-20 % případů PD, některé statistiky ukazují ještě větší četnost
- často neuropatologicky kombinace parkinsonských a Alzheimerových změn
- převážně „podkorové“ projevy demence - v první řadě dysexekutivní syndrom - postižení neimponují jako dementní, ale jako neobratní, neohrabaní
- není specifická terapie parkinsonské demence - jsou používány inhibitory mozkových cholinesteráz (rivastigmin - z větší části hrazen ZP)

FRONTOTEMPORÁLNÍ DEMENCE

- tyto demence patří mezi tauopatie.
- degenerace (atrofie) je lobárního charakteru = **frontotemporální lobární degenerace** – 3 klinické jednotky:
 1. frontotemporální demence (FTD) (Pickova choroba, FTD bez Pickových tělísek, demence s amyotrofií, FTD spojené s degenerací ubiquitinu)
 2. primární progresivní afázie (non-fluentní) (PPA) = levostr. degenerace frontální kůry
 3. sémantická demence (fluentní) (SD)
- klinika: nejdříve se projevuje změnami chování, osobnosti – paměť poškozena až v pozdějších stádiích nemoci

HUNTINGTONOVA CHOREA

- AD přenosné genetické onemocnění
- mutace na 4. chromozomu způsobuje nadměrné opakování tripletu AK - to vede k chybné syntéze proteinu huntingtinu
- Huntingtonova chorea se projevuje především jako demence podkorového typu provázená hypotonicko-hyperkinetickým syndromem
- neexistuje specifická terapie

VASKULÁRNÍ DEMENCE

- aby vznikla vaskulární demence, musí být infarzací postiženo alespoň 50 - 100 ml mozkové tkáně
- u demencí na podkladě infarktů ve strategicky důležitých oblastech pro kognitivní funkce stačí již 50 ml infarzované mozkové tkáně
- tíže demence koreluje s množstvím postižené mozkové tkáně
- funkční výpadky korelují s lokalizací mozkových infarktů

Typy vaskulární demence

- vaskulární demence s náhlým začátkem
- multiinfarktová demence
- vaskulární demence převážně podkorová (Binswangerova choroba) - je častější než předpokládáme, vzniká téměř vždy na podkladě hypertenzní encefalopatie.
- ostatní vaskulární demence (status lacunaris)

DEMENTE INFEKČNÍ ETIOLOGIE

- progresivní paralýza a jiné formy neurolyses
- demence při Lyme borrelióze (neuroborelióza)
- demence při AIDS (AIDS-dementia complex)
- ostatní demence infekční etiologie jsou u nás vzácné (např. Whippleova choroba)
- prionové choroby

PRIONOVÉ CHOROBY

- Patologicky se manifestují jako spongiformní encefalopatie
- Creutzfeldt - Jakobova choroba
- bovinní spongiformní encefalopatie (BSE)
- kuru
- Gerstmann-Sträussler-Schenkerův syndrom
- Heidenhainova choroba

METABOLICKY PODMÍNĚNÉ DEMENCE

A. Geneticky nepodmíněné

- demence při jaterním selhání (jaterní encefalopatie)
- demence při selhání ledvin (uremická encefalopatie)
- demence při elektrolytových rozvratech

B. Geneticky podmíněné

- Wilsonova choroba a jiné střádavé choroby
- akutní intermitentní porfyrie

DEMENCE U HYPOVITAMINÓZ

- niacin (B6) - pellagra – trias příznaků = demence, dermatitis, diarrhea
- cyanokobalamin (B12)
- folát (B9)
- thiamin (B1) – Wernickeova encefalopatie
- terapie: substituce

TOXICKY PODMÍNĚNÉ DEMENCE

- alkoholové demence
- farmakogenní demence
- demence po intoxikacích CO
- demence po intoxikacích průmyslovými škodlivinami
- demence při zneužívání drog

NORMOTENZNÍ HYDROCEFALUS

- etiologie hlavně zánětlivá nebo poúrazová, často se původ nezjistí
- 3 hlavní příznaky (Hakimova trias): demence, poruchy chůze, inkontinence
- léčba chirurgická - shunt, odvádějící likvor na periferii

Ostatní symptomatické demence

- demence při tumorech
- demence paraneoplastické etiologie
- demence při kolagenózách
- demence posttraumatické etiologie
- demence při epilepsii (?)
- dialyzační demence (?)
- demence při endokrinopatiích (hypothyreóza)

Farmakoterapie demencí

- 1. **farmakoterapie kognitivních funkcí** - základní (porucha kognitivních funkcí je u demencí primární postižení)
- 2. **farmakoterapie nekognitivních funkcí** (BPSD) - tzv. behaviorálních a psychologických symptomů demence (neklid, poruchy chování, paranoidita, poruchy afektů a nálad, poruchy spánku, ...)

I. Kognitivní farmakoterapie

- **kognitiva** - látky ovlivňující funkci centrálního acetylcholinergního systému - jsou nejdůležitější (především inhibitory cholinesteráz), jejich použití je na podkladě „evidence-based medicine“
- látky modulující glutamátergní přenos na NMDA receptorech - jejich podání je rovněž založeno na důkazech
- Další farmaka kromě kognitiv, ovlivňující poznávací funkce - jejich použití vychází někdy z teoretických představ, ale účinnost řady těchto látek nebyla dokázána, použití není vždy podle zásad „evidence-based medicine“

Klinické využití kognitiv

- Alzheimerova choroba
- choroba s Lewyho tělísky
- jiné primárně atroficko-degenerativní demence (demence při m.Parkinsoni)
- sekundární demence, především vaskulárního typu
- mírný kognitivní deficit

Další farmaka užívaná v léčbě demencí

- scavengery volných kyslíkových radikálů
- nootropní farmaka
- extractum ginkgo biloba (EGb 761)
- prekurzory nervových růstových faktorů
- dehydroepiandrosteron
- estrogeny
- další látky, u nichž je účinnost ověřována
(nesteroidní antirevmatika, statiny, lithium, ...)

II. Terapie BPSD

- kognitiva
 - antidepresiva
 - antipsychotika
 - anxiolytika
 - hypnotika
- + nefarmakologické postupy

Nefarmakologické metody léčby

- nejlépe kombinovat s farmakoterapií
1. emočně orientovaná PST – podpůrná, reminiscenční terapie, validizační t.
 2. kognitivní terapie – trénink paměti a nácvik dovedností, zvýšení adaptability
 3. supportivní t. – pet-terapie, arteterapie, aktivační t.

- + péče o celkový stav = výživa a hydratace, léčba tělesných chorob, korekce smyslových vad apod.
- + úprava prostředí = důraz na bezpečnost, dostatečné osvětlení, známé předměty, pomoc s orientací (popisky, nástěnné hodiny, kalendář), pravidelný režim
- + práce s pečovatelem – edukace, podpora

Děkuji za pozornost.