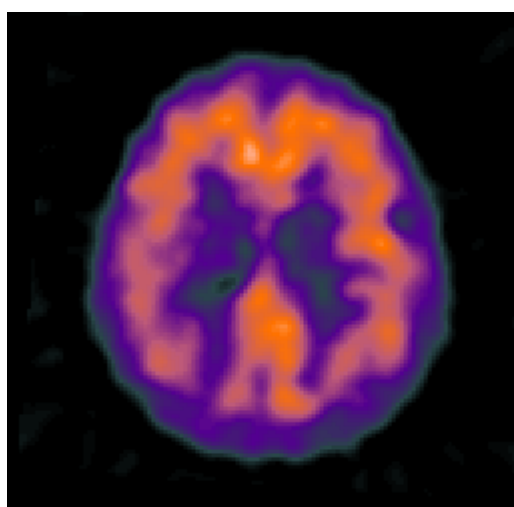


Univerzita Karlova Praha

3. Lékařská fakulta

**PERFÚZNÍ SCINTIGRAFIE MOZKU
V DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTICE DEMENCÍ
(SPECT REGIONAL CEREBRAL BLOOD FLOW
IN DIFERENTIAL DIAGNOSIS OF DEMENTIAS)**



Diplomová práce

Dana Švehlová

Praha 2007

OBSAH

OBSAH	2
SOUHRN	3
ÚVOD	4
PŘEHLED SOUČASNÝCH POZNATKŮ	6
Definice demence	6
Rozdělení demencí	6
Epidemiologie	7
Klinický obraz	8
Diagnostika	10
Terapie	14
Charakteristiky jednotlivých typů demencí	22
CÍL PRÁCE A HYPOTÉZY	36
METODIKA A MATERIÁL	37
VÝSLEDKY	39
DISKUSE	42
ZÁVĚR	45
Příloha č.1	46
Příloha č.2	47
Příloha č.3	48
Příloha č.4	49
Literatura	50

SOUHRN

Ke zhodnocení významu vyšetření jednofotonové emisní počítačové tomografie (SPECT) mozku u pacientů s kognitivními poruchami byla provedena retrospektivní analýza dat vyšetřených pacientů v průběhu čtyřech let s cílem porovnat klinickou diagnózu se závěry vyšetření SPECT mozku. Z 33 pacientů s klinicky pravděpodobnou Alzheimerovou chorobou (AD) mělo na SPECT mozku 87% obraz AD, u poloviny z nich byl přítomen nález smíšené demence (MIX). U 13 s mírným kognitivním deficitem (MCI) byly zjištěny heterogenní vzorce mozkové perfúze odpovídající smíšené populaci jedinců s MCI a jejich význam bude možné zhodnotit až s delším časovým odstupem.

V další fázi námi ověřená hypotéza hypoperfúze v oblasti gyrus cinguli posterior u pacientů s MCI (4) by mohla být slibným ukazatelem pro časnou detekci AD v heterogenní skupině těchto pacientů. Provedli jsme měření regionální perfúze v oblasti gyrus cinguli posterior u 10ti pacientů s AD, 7mi pacientů s MCI a 6ti normálů. Nejnížší perfúze v této oblasti byla prokázána u pacientů s AD.

Klíčová slova: 99mTc-HMPAO SPECT mozku, demence, kognitivní poruchy, Alzheimerova choroba

SUMMARY

In the first part of this study we evaluated the significance of SPECT investigation in patients with cognitive disorders. We made a retrospective analysis of data from patients investigated during 4 year period. The aim of this study was to compare the results of SPECT with clinical diagnosis. Thirty-three patients with probable Alzheimer's disease were studied. 87% of them showed typical image of AD on SPECT investigation and half of them showed an image of mixed type dementia. In thirteen patients with mild cognitive impairment was found heterogeneous blood perfusion corresponding with miscellaneous population of patients with MCI. The significance of these findings will be possible to evaluate in longer time period.

In the second part of this study we verified the hypothesis of hypoperfusion in gyrus cinguli posterior in patients with MCI (4). This might be a promising marker for early detection of AD in heterogeneous group of patients with MCI. We measured regional blood perfusion of gyrus cinguli posterior in 10 patients with AD, 7 patients with MCI and 6 healthy people. The lowest blood perfusion was found in patients with AD.

Key words: Single photon emission computed tomography, 99mTc-HMPAO brain SPECT, dementia, cognitive disorders, Alzheimer's disease

ÚVOD

Ke zhodnocení významu vyšetření SPECT mozku u pacientů s kognitivními poruchami byla provedena retrospektivní analýza dat vyšetřených pacientů v průběhu čtyřech let s cílem porovnat klinickou diagnózu se závěry vyšetření SPECT mozku a sledovány perfúzní změny v oblasti gyrus cinguli posterior u vybrané skupiny pacientů s pravděpodobnou AD, s MCI a skupiny normálů.

Demence je definována jako klinický syndrom charakterizovaný poklesem, až ztrátou globálních intelektových schopností v důsledku organického postižení mozku, která je obvykle ireverzibilní a trvale progredující a nepříznivě ovlivňuje pracovní a sociální funkce pacienta. (1) Demence dělíme z hlediska etiologie na **primární**, atroficko-degenerativní, z nichž nejčastější je AD (přes 50% všech demencí), vaskulární (15-30%), smíšené a na demence **sekundární** (Tab.1)

S tím, jak populace stárne, stoupá výskyt pacientů s kognitivními poruchami, které jsou jednou ze základních podskupin příznaků demence. Bývají téměř pravidelně diagnostikovány se zpožděním a to z různých důvodů. Jedním z nich je pacient sám, který v počátečních stádiích své problémy zatajuje nebo bagatelizuje.

Demence se častěji vyskytují ve starším věku a jejich výskyt se s věkem zvyšuje. S rozvíjejícími se možnostmi farmakoterapie, zvláště AD, stoupá význam časně diagnostiky a diferenciální diagnostiky jednotlivých typů demencí. Stanovení správné diagnózy umožní včasné zahájení terapie a zpomalení průběhu onemocnění s oddálením pozdních stádií nemoci s plnou odkázaností na péči okolí.

V diagnostice demencí je vedle psychologického vyšetření s využitím diagnostických kognitivních a behaviorálních stupnic a dalších neuropsychologických škál nutné i vyšetření laboratorní a v poslední době i zobrazovací. Z morfologických zobrazovacích metod je to výpočetní tomografie (CT) a zobrazení nukleárně magnetickou rezonancí (MRI), z funkčních pozitronová emisní tomografie (PET) a jednofotonová emisní počítačová tomografie (SPECT). Funkční zobrazovací metody sledováním distribuce vhodných indikátorů označených radioaktivními zářiči mohou poskytnout informaci o a) regionálním průtoku krve mozkem (PET, SPECT), b) regionálním metabolismu určitých mozkových struktur, zejména metabolismu glukózy (PET, hybridní SPECT systémy využívající koincidenčního zapojení) a o c) distribuci a hustotě neuroreceptorů v postižených oblastech mozku (PET, SPECT). Nejužitečnější roli plní SPECT vyšetření při odlišení AD od demence vaskulární nebo frontotemporální. Naopak pro překrývající se nálezy s malou výpovědní hodnotou má SPECT jen okrajový význam, při váhání mezi AD a nemocí s Lewyho tělísky nebo mezi vaskulární a frontotemporální demencí. (2)

Využití funkčních zobrazovacích metod je založeno na zjištění, že u nemocných s AD je vedle globální atrofie mozku pozorována v pozdních stádiích i atrofie temporálních laloků, zejména redukce počtu neuronů hipokampální oblasti, která je úměrná postižení paměťových funkcí, ale zřejmě s časovým předstihem i změnám metabolismu a krevního průtoku. Vedle toho lze ovšem předpokládat i postižení neurotransmiterových systémů v určitých oblastech mozku.(3)

Mírné kognitivní postižení (MCI-Mild Cognitive Impairment) je preklinickým stadiem demencí, kdy se již objevují subjektivní stížnosti na poruchy paměti, ale i objektivními testy zjistitelné počínající poruchy paměti. U pacientů s MCI bylo zjištěno desetkrát vyšší riziko přechodu do AD než pro zdravou populaci . V několika studiích byl prokázán oboustranně snížený regionální průtok v oblasti gyrus cinguli posterior u pacientů s MCI již dva roky před dosažením diagnostických kritérií pro

AD. Hypoperfúze v oblasti gyrus cinguli posterior by mohla být slibným ukazatelem pro časnou detekci AD v heterogenní skupině pacientů s MCI. (4)

PŘEHLED SOUČASNÝCH POZNATKŮ

1. Definice demence:

Demence je definována jako klinický syndrom charakterizovaný poklesem, až ztrátou globálních intelektových schopností v důsledku organického postižení mozku, která je obvykle ireverzibilní a trvale progredující a nepříznivě ovlivňuje pracovní a sociální funkce pacienta. (1)

Vrozený nebo perinatálně vzniklý deficit intelektu označujeme jako mentální retardaci. Vývoj kognitivních funkcí je ukončen do 2 až 4 let věku. (7)

Slovo DEMENCE pochází z latinského de-mens /nerozum, nepřičetnost/. Jako první ho použil Aurelius Cornelius Celsus ve své knize „De medicina“ v 1.st.n.l. V roce 1906 publikoval Alois Alzheimer popis specifické tehdy vzácné demence u 51leté ženy. (25)

Většinou bývá nejprve postižena paměť, později se přidává postižení soudnosti, logického uvažování, exekutivních (výkonných) funkcí, orientace a stav vyúsťuje v těžkou intelektovou deterioraci. Z nekognitivních funkcí bývá často postižena emotivita (patické nálady, afektivní labilita, emoční oploštělost, úbytek vyšších citů). Mohou se vyskytnout poruchy myšlení (bludy), poruchy vnímání, chování (agresivita, nedodržování společenských konvencí, bloudění,...), poruchy spánku.

Poruchy kognitivních i nekognitivních funkcí vedou k úbytku až plné ztrátě soběstačnosti. Rada demencí vede přímo či nepřímo ke smrti postiženého.

Demence se nejčastěji vyskytují ve vyšším věku a jejich četnost se s věkem zvyšuje. V minulosti byly demence považovány za neléčitelná onemocnění, v současnosti již lze některé demence léčit. U většiny včasným zahájením terapie lze průběh zpomalit a oddálit těžká stadia s odkázaností na péči okolí.

AD je typickým onemocněním vyšších věkových kategorií. Od 65 let se v 5letých údobích její prevalence přibližně zdvojnásobuje. Ve věku 65-70 let postihuje přibližně 1% obyvatel. Výskyt nemoci je o něco vyšší u žen a skoro se zdvojnásobuje u rodinné zátěže.

Demence jsou spojeny s velkými ekonomickými náklady.

2. Rozdělení demencí:

I. demence primární

a) degenerativní:

1. Alzheimerova choroba
2. Nemoc s Lewyho tělísky
3. Demence u Parkinsonovy choroby
4. Frontální a frontotemporální demence, včetně Pickovy choroby
5. Huntingtonova choroba
6. vzácně systémová onemocnění

b) vaskulární:

1. multiinfarktová demence
2. mikroangiopatie (lakunární a m. Binswanger)
3. mozkové krvácení
4. těžká hypoperfuze (anoxie)

c) smíšené – degenerativní a vaskulární

II. demence sekundární

- a) metabolicko-toxické
- b) infekční
- c) organické postižení CNS

Nebo je možné dělení dle převažující lokalizace na demence **korové** a **podkorové**. U korových demencí se kromě vlastního obrazu postižených kognitivních funkcí vyskytují i typické výpadové jevy typu afázií, apraxií, agnózií; u podkorových demencí je v popředí psychomotorická a myšlenková zpomalenost, časté jsou doprovodné příznaky deprese. Toto dělení je však nepřesné, zpravidla se vyskytují korové i podkorové příznaky současně. Mezi „korové“ demence je řazena např. AD nebo vaskulární multiinfarktová demence (MID), mezi „podkorové“ demence např. vaskulární Binswangerova choroba nebo demence při Huntingtonově chorobě.

3. Epidemiologie:

Prevalence syndromu demence exponenciálně roste po 60. roce věku. V průmyslově vyspělých zemích západního světa je ve věku 80 a více let postiženo nejméně 10% populace. Ve věku 75 let je prevalence syndromu demence vyšší u mužů, po této věkové hranici je vyšší u žen.

Incidence všech druhů demencí ve věkové skupině 65 a více let byla určena na 9,2 případů/1000 obyvatel/rok. Ve věkové skupině 29 a více let 187,5 případů/100tis obyvatel/rok.

Střední délka života po nástupu prvních příznaků demence byla určována v rozmezí 5-9,3 let - přehled Koukolík a Jiráček. Nové vyhodnocení délky života po nástupu prvních příznaků demence zkoumali Wolfson et al. v náhodně voleném vzorku kanadské populace 10 263 lidí ve věku 65 a více let. Z tohoto vzorku bylo zvoleno 821 jedinců, z nichž bylo 252 stiženo možnou (possible, výklad pojmu viz níže) AD, 173 mělo VD. Odstranění statistických zkreslení doložilo střední dobu přežití od stanovení prvních příznaků 3,3 let v případě možné AD a 3,5 roku v případě pravděpodobné (probable, výklad pojmu viz níže) AD. Přežití v případě VD bylo 3,3 let. Doba přežití od prvních příznaků demence je tedy podstatně kratší, než bylo dosud známo.

Epidemiologické studie z Japonska uváděly vyšší prevalenci VD než AD. Přezkoumání tohoto závěru v souboru 564 lidí náhodně volených ze souboru 1654 lidí starých 65 a více let spadajících do japonského projektu Taijiri, v jehož rámci se ve stejnojmenném mís-

tě sleduje všech 3207 osob starých 65 a více let, bylo v době započetí projektu provedeno klinickým vyšetřením a vyšetřením MRI. Prevalence syndromu demence byla zjištěna 8,5%. VD diagnostikovaná na základě kritérií NINDS-AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke -Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) (8) byla v tomto souboru vzácnější než kombinace cerebrovaskulárního postižení s AD.

Mírné poškození kognitivních funkcí (Mild Cognitive Impairment, MCI) je pojem užívaný pro šedou zónu mezi normálním stárnutím a demencí, a to AD i VD. Prospektivní studie uvádějí, že v průběhu 3-4 let se u více než poloviny takto postižených lidí vyvine syndrom demence. Hanninen et al. v náhodně voleném populačním vzorku 1150 lidí starých 60-76 let vyšetřili 806 lidí. K vyšetření byl užit modifikovaný test CDR (Clinical Dementia Rating). Lehké poškození kognitivních funkcí bylo diagnostikováno u lidí, jejichž skóre bylo $> 1,5$ SD pod věku přiměřeným výsledkem paměťového testu a jejichž skóre CDR bylo 0,5, nebyli však dementní. Zmíněná diagnóza byla vyslovena u 43 lidí, 5,3 % souboru. Vyskytuje se spíše u starších lidí s nižším dosaženým stupněm vzdělání, rozdíly mezi pohlavími zjištěny nebyly. (6)

Epidemiologické studie prokazují, že v následujících desetiletích se počet obyvatel nebude příliš měnit v našem regionu, budou se zvyšovat počty starších věkových kategorií. Odhaduje se, že do r. 2030 se zvýší počet pacientů s demencí o 70%.

Dle WHO odhad – v prvních dvaceti letech 21. st. v zemích střední a východní Evropy budou neuropsychiatrické choroby představovat jednu z největších zdravotních zátěží obyvatelstva. (25)

4. Klinický obraz:

U demencí se vyskytují tři základní funkční okruhy postižení:

- a. okruh kognitivních funkcí
- b. behaviorální a psychologické příznaky demence
- c. aktivity denního života

I. postižení kognitivních funkcí

Kognitivní funkce (paměť, vnímání, pozornost aj.) jsou postiženy u demencí primárně. Některé demence přecházejí z mírné poruchy kognitivních funkcí (MCI), jiné začínají plíživě, nenápadně, ale od začátku jsou přítomny poruchy aktivit denního života, další demence mají poměrně rychlý začátek.

Na počátku bývají poruchy paměti, a to častěji poruchy novopaměti (nejsou schopni najít své věci, špatně si zapamatovávají nové pojmy, jména, telefonní čísla, zapomínají klíče v zámku ap.). Postupně se porucha paměti rozšiřuje i na staropaměť. Obtížně vybavují ze zásobní paměti, vzpomínky mohou být nepřesné (paramnézie), mohou se vyskytovat nesprávné časové lokalizace vzpomínek (ekmnézie), neúmyslné plagiáty (kryptomnézie) ap. V těžkých stádiích demence pacienti nejsou schopni vštípit nové paměťové obsahy, je amnézie, na jejímž podkladě může vznikat dezorientace v prostoru i čase (amnestická dezorientace). U demenčních lidí dochází k deterioraci inteligence, což je možné změřit psychologickými testy. Je úpadek logického myšlení, abstrakce, soudnosti. Je snížena rychlost myšlení. Někdy se objevují perseverace (ulpívavé myšlení, neustálé

opakování jedné sentence). Objevuje se (někdy na samém začátku) nesoustředěnost, roztržitost. Spolu s poruchami kognitivních funkcí dochází k poruchám tzv. exekutivních (výkonných) funkcí - motivace, schopnosti naplánovat jednotlivé úkony, seřadit jednotlivé dílčí úkony při provádění komplexnějších úkonů správně za sebou. Dále dochází u demencí nekonstantně, ale velmi často k poruchám dalších vyšších korových funkcí - k fatickým poruchám, gnostickým poruchám, k poruchám praktických funkcí. Ve stadiu těžké demence nepoznává nemocný své nejbližší příbuzné, není schopen vybavit základní pojmy, mnohdy je plně afatický.

II. behaviorální a psychologické symptomy demence (BPSD)

BPSD jsou příznaky, které se vyskytují téměř vždy, především u demencí středních a pokročilých stádií. Výskyt těchto příznaků je však nekonstantní, často nepravidelný. Mezi BPSD náleží především poruchy chování, přidružené psychotické symptomy, poruchy emotivity, poruchy cyklu spánků-bdění.

Poruchy chování, které se objevují nejčastěji ve středních stádiích demence a progredují do těžkých stádií, mohou mít různou podobu. Někdy jsou spojené s agresivitou, a to s verbální agresivitou nebo brachiální agresivitou namířenou proti věcem nebo proti osobám. Časté jsou útky, potulování, neustálé upoutávání pozornosti na sebe, provádění neúčelných aktivit. Zpravidla mírný, ale neustálý neklid se označuje jako agitovanost. V pokročilých stádiích demencí je běžná inkontinence moči i stolice.

Přidružené psychotické příznaky se vyskytují zpravidla epizodicky a pouze u některých pacientů. Bludy bývají paranoidně-perzekučního obsahu, nesystematické, simplexní (kradou jim šaty ze šatníku, peníze, peří z peřin ap.). Halucinace a iluze jsou nejčastěji zrakové (postavy v bytě), méně často sluchové i jiných smyslů. Výjimečně se u demencí může přechodně objevit i stupor.

Afektivní poruchy různého typu se vyskytují u demencí pravidelně. Běžná bývá afektivní labilita až afektivní inkontinence, nezvládnutí afektů. Např. u vaskulárních demencí bývají často jak afekty vzteku, tak afekty lítosti. Rovněž běžný je výskyt patických nálad; ty se vyskytují většinou epizodicky, přechodně, ale nekonstantně. Deprese bývá častá např. u VD, především u Binswangerovy choroby. Úzkost je další velmi častá patická nálada u demencí. Mánie se vyskytuje poměrně vzácně, častá však je dysforie. Výrazně jsou u demencí postiženy vyšší city, a to především u pokročilých stádií demencí.

Poruchy spánku dementních pacientů jsou běžné, nejčastěji však se jedná o posunutí cyklu spánků-bdění. Někdy dochází až k plné inverzi spánku, kdy postižený ve dne spí a v noci je v bdělém stavu.

III. aktivity denního života

Aktivity denního života jsou u demencí výrazně porušeny, jejich porucha patří k základním charakteristikám demence. Zpočátku dochází k úbytku až zániku profesních aktivit a koníčků, později, s progresí demence zanikají i běžné denní životní aktivity - nejdříve instrumentální aktivity, jako je schopnost telefonování, obsluhování běžných domácích elektrospotřebičů, schopnost manipulace s penězi, později jsou porušeny i tak bazální aktivity, jako je schopnost obléknout a svléknout se, udržovat základní hygienu, najíst se bez pomoci.

Postižení kvality života a zdraví pečovatelů dementních pacientů se sice přímo pacientů netýká, představuje však závažnou konsekvenci demence. Pečovatelé,

zpravidla nejbližší rodinní příslušníci, jsou postiženi výraznou emoční zátěží, ale také zátěží ekonomickou. Často musejí zůstat doma ze zaměstnání, nebo o zaměstnání přicházejí. Zhoršuje se jejich fyzický i psychický stav, objevují se u nich deprese, příznaky vyčerpání, psychosomatické choroby.

Důležité je postihnout začátek demence, aby bylo možno včas udělat správnou diagnózu a zahájit terapii. Jsou proto hledány varovné příznaky, které signalizují počátek demence. Již na samém začátku mohou být postiženy kognitivní funkce, aktivity denního života i chování, emotivita a spánek. Z kognitivních poruch bývá nejčasnějším příznakem porucha paměti, a to častěji zapamatování si nových paměťových obsahů než porucha výbavnosti ze staropaměti. Někdy jsou počáteční poruchy paměti zaměňovány s roztržitostí. Často si počínající poruchu paměti uvědomí dříve okolí než sám postižený.

Důležité je diagnostické rozlišení mezi demencemi a poruchami, které mohou demence připomínat, se kterými by mohly být demence zaměněny. Jsou to především deprese a deliria. U depresí se jedná primárně o afektivní poruchu. Depresivní nálada neumožňuje postiženým dostatečné využití jejich kognitivních funkcí, deprese může imitovat obraz demence. Hovoří se pak o depresivní pseudodemenci. Je však nutno pamatovat na skutečnost, že u demencí se často vyskytuje depresivní nálada jako jeden z příznaků.

Deliria jsou stavy, u kterých je primární kvalitativní porucha vědomí, je ztráta kontinuity prožívání reality. Deliria jsou přechodného charakteru. I když deliria nejsou součástí syndromu demence, mohou se vyskytovat spolu s demencemi jako komorbidní porucha, a to obzvláště tam, kde postižení trpí závažnými somatickými chorobami nebo kde je užívána riziková medikace, např. centrálně působící anticholinergika. U některých demencí jsou přidružená deliria častá - výrazně např. u demencí s Lewyho tělísky.

5. Diagnostika:

K diagnostice demencí se využívá jak vlastní psychiatrické a neurologické vyšetření, tak důkladné somatické vyšetření pacienta, anamnestické údaje včetně objektivně anamnestických dat poskytnutých nejbližšími rodinnými příslušníky a pečovateli pacienta, škálovací metody a výkonostní testy, psychologické vyšetření, laboratorní vyšetření a zobrazovací metody.

Škálovací metody a testy

Byla vyvinuta řada škál, které určují přítomnost a stupeň demence, stupeň postižení kognitivních a/nebo nekognitivních funkcí a další známky demence. Některé ze škálovacích metod slouží k diferenciaci diagnostice jednotlivých demencí.

MMSE (Mini-Mental State Examination) (*viz příloha č.1*) je ve světě nejvíce používaný test ke zjištění přítomnosti a přibližně i stupně demence. Tento výkonový test hodnotí kognitivní funkce celkem třiceti otázkami, u kterých za správnou odpověď se skóruje jedním bodem, za špatnou odpověď nula body. Příznaky jsou rozděleny celkem do 10 skupin.

30-27bodů značí normální kognitivní funkce

26-25bodů je hraniční nález, může jít o lehkou poruchu poznávacích funkcí nebo počínající demenci, je doporučeno sledování testované osoby

24-16bodů představuje lehkou demenci

17-6bodů představuje středně těžkou demenci

méně než 6bodů značí těžkou demenci

Hachinskiho ischemický skór (viz příloha č.2) slouží k upřesnění diferenciální diagnostiky mezi primárně atrofickými demencemi, hlavně AD, a VD. Je to dotazník 13 příznaků; jejich přítomnost je hodnocena 1-2 body (příznaky mají vážený skór), nepřítomnost nulou.

Skór 1-4 značí větší pravděpodobnost AD

Skór 5-6 je nediferencující, bývá často přítomno u smíšených demencí.

Skór 7 a více bývá obvykle přítomno u vaskulárních demencí.

Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) je metoda, sloužící k hodnocení kognitivních i nekognitivních funkcí u AD, zejména při longitudinálních studiích, např. při hodnocení výsledků léčby nebo stupně deteriorace v čase. ADAS má složku kognitivní a nekognitivní.

Activities of Daily Living (ADL) a Instrumental Activities of Daily Living (IADL) jsou škály, které určují schopnost postižených vykonávat běžné aktivity denního života. Tyto škály existují ve více modifikacích. Jsou hodnoceny s několika výjimkami třemi stupni - provede úkon samostatně, částečně, neprovede – výsledky jsou skórovány. V dotazníku aktivit denního života (ADL, test Barthelové) jsou hodnoceny položky: najedení a napití – oblékání – koupání – osobní hygiena – kontinence stolice – kontinence moči – použití WC – přesun lůžko-židle – chůze po rovině – chůze po schodech. Dotazník instrumentálních aktivit denního života (IADL) obsahuje položky: telefonování – transport – nakupování – vaření – domácí práce - práce kolem domu – užívání léků – nakládání s financemi.

Pro rychlou diagnostiku demencí byl vyvinut také **sedmiminutový screeningový test demence**.

Běžně je používáno několik škál k určení **stádia demence**. Nejběžnější je škála **Global Deterioration Scale (GDS)**. Tato škála určuje 7 stupňů tíže postižení kognitivních funkcí: stupeň 1 odpovídá normální kognici, stupeň 2 a 3 odpovídá mírné poruše kognitivních funkcí, stupeň 4 lehké demenci, stupeň 5 střední, 6 středně těžké a 7 těžké demenci.

Laboratorní vyšetření

K diagnostice demencí je nezbytný laboratorní biochemický, hematologický a sérologický screening a v případě potřeby nebo dalších diagnostických nejasností rozšířená specializovaná vyšetření.

Základní biochemické vyšetření nám pomůže vyloučit, event. potvrdit

možnost sekundárních, především metabolických demencí. Hrubé abnormality iontové rovnováhy, celkové bílkoviny, albuminu nás mohou informovat o stavu hydratace a nutrice pacienta. Spolu s hrubě patologickými výsledky hodnot krevní urey, kreatininu a kyseliny močové mohou signalizovat možnost renálního selhání, které se může prezentovat jako demence. Abnormality jaterních testů mohou vést k podezření na hepatocerebrální syndrom. Abnormní výsledky hodnot cholesterolu, LDL-cholesterolu, poměru HDL-/LDL-cholesterolu a triacylglycerolů mohou signalizovat výskyt arteriosklerózy a tím akcelarovat podezření na demenci vaskulárního typu. Hyperglykémie i hypoglykémie mohou signalizovat přítomnost delirií, ale také se mohou vyskytnout jako součást metabolických demencí. Nižší hladina vitamínu B_{12} a kyseliny listové rovněž může signalizovat přítomnost symptomatické demence, i když např. u AD se vyskytují nižší hladiny vitamínu B_{12} až 5krát častěji než u věkově srovnatelné non-alzheimerovské populace. Hematologické vyšetření může odhalit různé typy anémií, které se mohou podílet na vzniku demencí jako jeden z více etiopatogenetických faktorů. Sérologická vyšetření nám identifikují především přítomnost luetického onemocnění, AIDS nebo lymeské borreliózy jako příčin demence. Stanovení tumorových markerů může upřesnit diagnostiku demencí tam, kde uvažujeme o tumorové nebo paraneoplastické etiologii demence.

Genetické vyšetření

Některé demence jsou geneticky podmíněné nebo mohou mít genetické komponenty. Genetickou diagnostikou je např. potvrzována diagnóza Huntingtonovy chorey. U AD lze genetickým vyšetřením stanovit mutace na dlouhém raménku chromosomu 21, na 1. a 14. chromosomu a přítomnost rizikového faktoru ApoE₄ na 19. chromosomu. U této choroby lze geneticky stanovit také rizikový faktor - přítomnost izoformy 4 apolipoproteinu E.

Zobrazovací metody

Zobrazovací metody mají velký význam v diagnostice demencí. Zobrazení morfologie CNS nám umožňuje CT a zobrazení MRI. Tyto metody jsou důležité zejména z diferenciálně diagnostického hlediska. U většiny primárně degenerativních demencí nám tyto metody ukazují různý stupeň kortikosubkortikální atrofie s rozšířením komorového systému mozku. Tato atrofie může být rovnoměrná, jak tomu bývá u AD, nebo může predilekčně postihovat některé okrsky mozku, jak je tomu např. u frontotemporálních demencí, kde je výrazněji postižena frontální nebo frontotemporální oblast a může být i stranová asymetrie. Důležité je zjištění atrofie hipokampů, která se vyskytuje u AD. Zobrazovací metody umožňují diagnostikovat i ložisková postižení CNS - vaskulární změny typu drobných mozkových infarktů, větších mozkových infarktů, hemoragií, dále mozkové abscesy, tumory, kontuze. Při použití kontrastních látek lze rozpoznat např. cévní malformace.

Funkční zobrazení, které nabízí moderní nukleární medicína v neurologické a psychiatrické diagnostice pomocí **SPECT** nebo **PET** poskytuje informace o regionálním průtoku krve mozkem (rCBF-regional cerebral blood flow), o regionálním metabolismu v mozku a o distribuci a hustotě receptorů v CNS po aplikaci radiofarmak (RF). Pomáhají tak jednak lokalizovat poruchu, jednak určit její rozsah.

Princip SPECT vyšetření spočívá v detekci gama záření vysílaného jednofotonovým zářičem z nitra neuronů. (10)

Nejčastěji se užívá nitrožilně podané technecium ve vazbě na hexamethylpropylen aminoxim - **^{99m}Tc -HMPAO**. Množství radiofarmaka včleněného do neuronů závisí na aktuálním stavu prokrvení sledované oblasti. Tato tzv. **regionální mozková perfúze (regional cerebral blood flow - rCBF)** úzce souvisí s metabolickou aktivitou zásobovaných neuronů.(9)

^{99m}Tc – HMPAO(^{99m}Tc -d,l hexametylpropylenenaminooxim). Je nejčastěji používaným radiofarmakem. Je to látka lipofilní, snadno přestupuje z krve hematoencefalickou bariérou a vstupuje dovnitř mozkových buněk, kde ztrácí během několika minut svou lipofilní vlastnost a přechází v polární hydrofilní komplex, který zůstává v intracelulárním prostoru. Distribuce HMPAO věrně zaznamenává rozložení krevního proudu v mozku v okamžiku aplikace. Toto radiofarmakon se v čase neredistribuuje - může být aplikováno během duševní aktivity či indukované kortikální stimulace, podání léku, či během záchvatové aktivity. Zobrazení i 1-2h po aplikaci odráží mozkový krevní průtok v době aplikace radiofarmaka, spíše než v době snímání.

^{99m}Tc -ECD (ethyl cysteinát dimer, bicusát), Neurolite, je výhodnější nejen vzhledem k rychlé extrakci po prvním průtoku mozkem, velmi rychlé clearanci z měkkých tkání hlavy, ale i provozně pro několikahodinovou stabilitu in vitro.

^{123}I -IMP (iodoamphetamin) je vysoce extrahující po prvním průtoku mozkem po i.v. aplikaci, může se však vyskytnout nežádoucí redistribuce radioaktivity, jde o cyklotronový produkt s vysokou cenou a tudíž horší dostupností

Perfúzní studie pomocí **PET** umožňují vyjádření hodnot průtoku v absolutních jednotkách (v ml/min na 100mg mozkové tkáně). Průtokové studie u nás nejsou dosud dostupné. Vyšetření rCBF je však možný pomocí ^{18}F -fluorodeoxyglukózy (FDG). FDG je v mozkové tkáni akumulována podobně jako glukóza, nedochází však k její degradaci, ale zůstává fixována v místě fosforylace. Její zobrazení v mozkové tkáni metodou PET je obrazem regionální distribuce metabolické aktivity mozku. PET není užívána rutinně pro vysoké finanční nároky, a tudíž obtížnější dostupnost. Radiofarmaka značená pozitronovými radionuklidy mají velmi krátký poločas, takže musí být produkována nákladným cyklotronem v blízkosti vyšetřovací jednotky. Tyto omezující důvody vedly k zavedení **SPECT vyšetření**, jež se stalo široce dostupnou metodou. Z důvodu delšího poločasu jednofotonových radionuklidů je možné provádět SPECT na rozdíl od PETu ve většině pracovišť nukleární medicíny. (11)

Nejčastější indikace k provedení radionuklidových metod jsou onemocnění cerebrovaskulární (CMP, TIA, stanovení cerebrovaskulární rezervy), ložiskové epilepsie, dále migrény, deprese, schizofrenie, traumatická poškození mozku a průkaz smrti mozku. SPECT má velký význam i v diferenciaci diagnostice dementních stavů.

Značný problém činí současný výskyt demence vaskulární s Alzheimerovou. I proto je jejich odlišení vzhledem k překrývání SPECT vzorců prokrvení mozku obtížné. Jeho výtěžnost lze zvýšit **vyšetřením funkční zdatnosti mozkového cévního řečiště vazodilatačním testem** (vyšetření cerebro-vaskulární rezervy). Jedná se o zobrazení mozkové perfúze za bazálního a farmakologicky ovlivněného stavu. Stanovení cerebrovaskulární rezervy se provádí ve 2 fázích. Nejprve se provede SPECT mozku za bazálních podmínek. V nejbližším možném časovém odstupu (nejlépe 2-7 dní) se opakuje vyšetření s podáním vazodilatancia 30 minut před aplikací radiofarmaka. Záznamy z obou vyšetření

jsou porovnány vizuálně nebo semikvantitativně. Je-li vazoaktivní funkce cév narušena patologickým procesem, jak je tomu například u vaskulární demence, nedojde po podání vazodilatancia ke zvýšení průtoku oblastí zásobovanou aterosklerotickými cévami. Dilatuje se jen zbylá část řečiště, která je funkčně normální. To vyvolá zvýšení průtoku krve zdravou tkání. Odlišnost AD spočívá v zachované reaktivitě cév na vasodilatační podněty. Vazodilatační test se jeví jako poměrně užitečný postup k odlišení AD a VD, když je vzorec jediného SPECT vyšetření nejednoznačný. (2)

Elektrofyzilogické vyšetřovací metody

Elektroencefalografické vyšetření má spíše pomocný význam. U AD bývají přítomny nespecifické změny, především celkově zpomalená základní aktivita, výskyt pomalých vln typu delta a theta. Podobný obraz bývá u většiny dalších primárně degenerativních demencí. U VD bývá podobný obraz disperzního charakteru podle výskytu mikroinfarktů nebo větších mozkových infarktů. U některých pacientů trpících Creutzfeldtovou-Jakobovou chorobou se vyskytují periody vysokých vln (Rademackerovy periodické změny). U mozkových ložiskových lézí typu tumorů, abscesů, velkých mozkových infarktů, hemoragií, ložisek kontuze bývá elektroencefalografický nálezn konzistentnější a významnější pro diagnostiku.

Evokované potenciály jsou používány jako pomocná metoda, která upřesňuje diagnostiku demencí. Nejčastěji je používána metoda evokovaných potenciálů P300, při které testovaná osoba řeší v duchu nějaký úkol. Je proto třeba spolupráce pacienta, metodu není možno aplikovat u těžších stadií demence. U AD se vyskytuje latence P-vlny, která však není zcela specifická, metoda má pomocný význam v kontextu ostatních vyšetření.

6. Terapie:

Ideální terapie je terapie kauzální. Tu je však možno provádět pouze u malého počtu demencí, protože etiologie většiny demencí, včetně AD by, není dosud komplexně vyřešena. Léčíme proto na podkladě znalostí jednotlivých patogenetických článků demencí, nebo se snažíme ovlivnit jednotlivé symptomy choroby. Snažíme se také o co největší zachování funkční integrity psychiky postiženého, o zachování jeho schopností péče o sebe sama.

Terapie demencí by se neměla omezovat pouze na jeden přístup (např. na farmakoterapii nebo na reedukační terapii), ale měla by být kombinovaná a zahrnovat jak biologické, tak psychosociologické přístupy. Nesmírně významná je také terapie všech konkomitantních somatických chorob včetně snah o zachování motility nemocných, a neméně významná je i práce s pečovateli postižených, u kterých výrazně stoupá psychická i somatická morbidita .

Biologické přístupy v terapii demencí: biologické přístupy zahrnují především farmakoterapii. V podstatně menší míře jsou využívány další metody, např. neurochirurgické zákroky, hyperbarická oxygenace nebo dietní přístupy.

Farmakoterapeutické přístupy v léčbě demencí lze zhruba rozdělit na farmakoterapii kognitivních funkcí a na symptomatickou farmakoterapii nekognitivních funkcí. Přesná hranice však neexistuje, některá farmaka ovlivňující kognitivní funkce ovlivňují i funkce nekognitivní a naopak. Farmakoterapie kognitivních funkcí se více blíží kauzální terapii, jsou např. ovlivňovány některé

základní mechanismy neurodegenerace.

I. Farmakoterapie kognitivních poruch

Kognitiva jsou farmaka ovlivňující pozitivně centrální acetylcholinergní systém. Tento systém je výrazně postižen u většiny demencí, u některých demencí, jako je AD nebo demence s Lewyho tělísky, je postižen primárně. Je také postižen, i když v menší míře, u demencí vaskulárního typu, a dále u některých symptomatických demencí a u demence při Parkinsonově chorobě. Acetylcholinergní systém má velký význam pro kognitivní funkce a pro zachování kvalitativní úrovně vědomí.

U AD a některých dalších demencí je typické postižení syntézy a uvolnění acetylcholinu z presynaptického zakončení. Počet pre- i postsynaptických muskarinových acetylcholinergních receptorů zůstává relativně zachován, avšak klesá počet nikotinových receptorů. Je snížena hladina enzymu syntetizujícího acetylcholin - cholinacetyltransferázy (CAT). Tento enzym vytváří acetylcholin z cholinu a acetylkoenzymu A, který je produkován v Krebsově cyklu a slouží také jako základní zdroj pro tvorbu přenašeče energie adenosintrifosfátu. Cholin je do neuronů transportován mechanismem tzv. vysokoafinitního cholinergního reuptake. Tento děj je Na^+ dependentní a je závislý na činnosti neuronů; u demencí je samozřejmě snížen v důsledku snížené psychické činnosti.

Acetylcholin je odbouráván v synaptické štěrbině enzymy acetylcholinesterázami a za patologických podmínek (např. u AD nebo demence s Lewyho tělísky) i butyrylcholinesterázami. Butyrylcholinesterázy jsou za normálních podmínek v mozku tvořeny ve velmi malém množství. Na pokusech s transgenními myši bylo prokázáno, že butyrylcholinesteráza je enzym, který není pro život nezbytný. Zvýšený počet molekul butyrylcholinesterázy u AD a demence s Lewyho tělísky je vysvětlován tvorbou tohoto enzymu ve zmobilizovaných gliových elementech v oblastech s akumulací beta-amyloidu – plaků.

V lidském mozku jsou přítomny dvě formy acetylcholinesterázy: majoritní tetramer G4 a minoritní monomer G1. U AD a demence s Lewyho tělísky roste výrazně podíl formy G1. Bylo zjištěno, že acetylcholinesterázy jsou distribuovány v mozkovém kortexu i mimo oblast rozšíření acetylcholinergních vláken. Molekuly acetylcholinesteráz a butyrylcholinesteráz se podílejí na tvorbě a toxicitě β -amyloidu.

Kognitiva lze rozdělit zhruba do pěti skupin:

- prekurzory syntézy acetylcholinu;
- inhibitory acetylcholinesteráz (event. i butyrylcholinesteráz);
- přímé stimulatory nikotinových i muskarinových cholinergních receptorů;
- látky ovlivňující acetylcholinergní systém pomocí jiných neurotransmiterových systémů;
- další látky, např. látky zvyšující vstup prekurzorů tvorby acetylcholinu do neuronu.

A. Prekurzory syntézy acetylcholinu

Tyto látky v klinických studiích nevykazují dostatečnou účinnost, jejich podání neodpovídá »evidence-based medicine«, proto je jejich použití spíše

doplňkové k jiným druhům terapie. Do této skupiny farmak patří cholin, sojový lecitin, fosfatidylinositol či fosfatidylserin.

B. Inhibitory acetylcholinesteráz

Podání těchto látek je v současnosti nejdůležitější terapeutický přístup v léčbě lehkých až středních forem AD i demence s Lewyho tělísky, kde byla klinická účinnost prokázána řadou placebem kontrolovaných studií. Je také ověřován a je perspektivní u vaskulárních demencí, smíšených alzheimerovsko-vaskulárních demencí, u mírné poruchy poznávacích funkcí (mild cognitive impairment), u některých symptomatických demencí (např. alkoholových). Byla prokázána účinnost jak na kognitivní funkce, tak i na aktivity denního života a na behaviorální a psychologické příznaky demence, především na chování a aktivitu.

Inhibicí cholinesteráz je dosaženo toho, že je větší nabídka molekul acetylcholinu k vazbě na jejich muskarinové i nikotinové receptory. Navíc je snižována tvorba i toxicita β -amyloidu.

Existují 3 způsoby inhibice acetylcholinesteráz:

- reverzibilní inhibice - inhibitor nebo jeho aktivní metabolit vytvoří s molekulou acetylcholinesterázy reverzibilní komplex, který trvá po dobu, po kterou jsou inhibitor nebo jeho aktivní metabolit přítomny v plazmě;
- ireverzibilní inhibice - inhibitor vytvoří s molekulou cholinesterázy ireverzibilní komplex;
- pseudoireverzibilní inhibice - inhibitor je odbouráván přímo molekulami cholinesteráz, jeho účinnost je proto delší než jeho přítomnost nebo přítomnost aktivního metabolitu v plazmě.

Nežádoucí vedlejší účinky inhibitorů cholinesteráz jsou odvozeny především od toho, že tyto látky do určité míry nespecificky ovlivňují i periferní cholinesterázy. Jsou to především gastrointestinální příznaky typu nechutenství, nauzey, zvracení, dyspepsie. Dále se mohou objevit bolesti hlavy, křeče, neklid v nohou a další. Velmi závažný nežádoucí příznak je zpomalení srdečního rytmu, prodloužení Q-T intervalu na EKG, Toto nebezpečí hrozí především při některých lékových kombinacích, jako je kombinace s β -sympatolytiky nebo s digoxinem, absolutní kontraindikací podání inhibitorů cholinesteráz je vředová choroba gastroduodenální (nebezpečí krvácení) a těžší převodní poruchy srdeční.

Cholinesterázové inhibitory jsou podávány perorálně, injekční formy zatím nejsou používány.

Inhibitory acetylcholinesteráz jsou látky chemicky nejednotné, z několika rozdílných chemických skupin:

Akridinové deriváty: tyto látky v současnosti nejsou klinicky používány, ale jsou účinné, některé deriváty jsou v klinickém zkoušení. Tetrahydroaminoakridin - tacrin je látka klinicky účinná, avšak byla u ní prokázána hepatotoxicita. Proto byl tacrin stažen z klinického užití (byl používán především v USA). Akridinové deriváty mají reverzibilní způsob inhibice acetylcholinesteráz.

Karbamátové deriváty: jsou látky s pseudoireverzibilním způsobem inhibice cholinesteráz. Physostigmin má spíše experimentální význam - má velmi krátký poločas a množství nežádoucích vedlejších příznaků. Rivastigmin (Exelon) je látka klinicky používaná. Její účinnost byla prověřena řadou klinických studií.

Rivastigmin je používán u AD a choroby s Lewyho tělisky, ale jsou prováděny klinické studie u dalších typů demencí a lehké poruchy poznávacích funkcí. Rivastigmin je cholinergní dualista, inhibující nejen acetylcholinesterázy, ale také butyrylcholinesterázy. Má velmi malé lékové interakce, především proto, že je odbouráván molekulami cholinesteráz, nikoli jaterními enzymy.

Piperidinové deriváty: působí reverzibilní způsob inhibice. Donepezil (Aricept) je masově klinicky používaný lék. Použití je opět k terapii AD a demence s Lewyho tělisky, ověřována je účinnost u řady dalších demencí včetně vaskulárních i lehké poruchy poznávacích funkcí. Donepezil je poměrně velmi čistý inhibitor acetylcholinesteráz bez ovlivnění butyrylcholinesteráz. Je odbouráván systémem jaterních enzymů CYP450, přesto však látka není hepatotoxická a má minimum lékových interakcí. Má dlouhý poločas odbourávání, více než 70h. To umožňuje dávkování 1krát denně.

Alkaloidy: Galantamin (Reminyl) je široce klinicky užívaná látka, původně získaná z některých druhů sněženek a narcisů, nyní je vyráběna synteticky. Galantamin je acetylcholinergní dualista - jednak je reverzibilní inhibitor acetylcholinesteráz, jednak je alosterický modulátor nikotinových pre- i postsynaptických receptorů. Použití je stejné jako u ostatních inhibitorů cholinesteráz - lehké až střední formy AD, demence s Lewyho tělisky.

Ireverzibilní inhibitory cholinesteráz: z této skupiny začal být používán s dobrým klinickým efektem metrifonat, byl však stažen z užívání pro nežádoucí vedlejší příznaky.

Inhibitory cholinesteráz nejsou schopny podstatně a na dlouhou dobu zlepšit stav pacientů, ale od jejich podávání si slibujeme především zpomalení progresu demence, prodloužení lehkých stadií demence s relativně zachovalou soběstačností, oddálení těžkých stadií demence spojených s nesoběstačností, s odkázaností na péči rodinných příslušníků nebo institucí.

Ve většině kontrolovaných studií dochází ke zlepšení kognitivních funkcí, které trvá v průměru 1/2-1 rok. Pak se dostává úroveň kognitivních funkcí na výchozí úroveň před zahájením léčby a pomalu klesá. Na rozdíl od inhibitorů po placebo dochází od samého začátku k progresi poruch kognitivních funkcí. Kromě ovlivnění kognitivních funkcí dochází při podávání cholinesterázových inhibitorů také k pozitivnímu ovlivnění nekognitivních funkcí - aktivit denního života a poruch chování.

Inhibitory cholinesteráz nejsou účinné u každého pacienta, jejich průměrná účinnost je u 60- 70 % pacientů. Proto se často provádí záměna jednoho inhibitoru za jiný, což může přinést terapeutický prospěch. Inhibitory acetylcholinesteráz se často kombinují s dalšími látkami ovlivňujícími pozitivně poznávací funkce.

C. Přímá stimulace nikotinových a muskarinových receptorů

Tento způsob terapie je perspektivní, avšak dosud nemáme dostatečně účinné a bezpečné nikotinové ani muskarinové agonisty k dispozici. Jedinou výjimkou je galantamin (Reminyl), alosterický nikotinový modulátor, který je zároveň inhibitor acetylcholinesteráz.

D. Látky ovlivňující acetylcholinergní systém pomocí jiných transmitterských systémů

Tato strategie je opět perspektivní, ale dosud klinicky nepoužívaná, několik

látek je ověřováno v kontrolovaných klinických studiích. Parciální zablokování GABAergního systému vede ke zvýšení acetylcholinergní transmise tím, že se odtlumí tlumivý vliv GABA na tento systém. Jsou zkoušeny např. inverzní agonisté receptorů typu GABA_A ze skupiny β-karbolinů, např. gedocarnil. Podobným způsobem působí některé látky přes serotonergní systém, např. ondansetron.

E. Další látky zlepšující acetylcholinergní přenos

Tyto látky působí různými mechanismy. Např. **acetyl-L-karnitin** zlepšuje syntézu acetylcholinu.

Další látky, kromě kognitiv (centrálních cholinergik), zlepšující poznávací funkce u demencí: těchto látek je celá řada, působí různými mechanismy. U většiny z nich se však kontrolovanými klinickými studiemi neprokázal jednoznačný efekt nebo nebylo dostatek studií prováděno.

Látky ovlivňující systém excitačních aminokyselin: glutamátergní systém je postižen u AD i jiných demencí. Dochází k nadměrnému uvolnění excitačních aminokyselin (glutamát, aspartát, homocystein aj.) a k nadměrné stimulaci glutamátergních ionotropních receptorů. Tím jednak vznikají šумы v přenosu signálu a tak je rušen pro paměť důležitý mechanismus tzv. dlouhodobé potenciace, jednak otevřením iontových kanálů dochází k nadměrnému vstupu kalcia do neuronů. Tím dochází k poruše vnitřního prostředí neuronů, k aktivaci řady enzymů, k odkrytí patologických genů a nakonec k neuronální apoptóze - programované buněčné smrti. Glutamátergní přenos začíná aktivací postsynaptických tzv. AMPA-receptorů, které vedou k depolarizaci membrány. To pak umožňuje aktivaci tzv. NMDA-receptorů (N-methyl-D-aspartátových). Pokud jsou tyto receptory nadměrně aktivovány, dochází k přenosovým šumům a narušení dlouhodobé potenciace. V případě, že jsou tyto receptory blokovány zcela, dochází k anestetickému a halucinogennímu působení (provádí např. anestetikum ketamin, fencyklidin). Terapeuticky je používán blokátor NMDA receptorů s menším inhibičním efektem než tyto látky - memantin (Ebixa). Klinické studie ověřily efektivitu memantinu především u středních a pokročilejších demencí Alzheimerova typu.

Také jsou používány **blokátory kalciových kanálů**, závislých na napětí neuronální membrány. Výsledky s těmito látkami jsou rozporuplné.

Látky ovlivňující jiné neurotransmitery a neuromodulátory: serotonergní systém je postižen u většiny demencí v různém stupni; nejvýraznější je postižení u demencí frontotemporálního typu, kde se terapeuticky podávají látky zvyšující serotonergní tonus, především selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, používané hlavně jako antidepresiva (fluoxetin, fluvoxamin, sertralin, citalopram).

Látky likvidující volné kyslíkové radikály: nadměrné uvolnění volných kyslíkových radikálů je významný patogenetický děj u většiny demencí, včetně AD a VD. Používají se tzv. scavengery (vychytávače, zhášedce) volných radikálů. Mezi ně patří především tokoferol - vitamin E, dále vitamin C, retinol a β-karoten, nootropikum pyritinol, extractum Ginkgo biloba, melatonin.. Nebyl dostatečně prokázán terapeutický efekt scavengerů u rozvinutých demencí, ale byl prokázán jejich určitý preventivní efekt na rozvoj demencí, a to hlavně vitaminu E v denní dávce 2000 IU denně.

V léčbě demencí je také často používán inhibitor monoaminoxidázy B-typu selegilin. Tato látka snižuje odbourávání dopaminu, při kterém vzniká velké množství volných kyslíkových radikálů. Navíc u selegilinu byl in vitro prokázán trofický efekt

na nervovou tkáň, který však nebyl spolehlivě prokázán in vivo.

Látky zvyšující metabolismus centrální nervové tkáně: u demencí bývá zjišťován zobrazovacími metodami typu PET nebo SPECT v CNS hypometabolismus různých okrsků, který koreluje s poruchou funkce. Byla proto do léčby zavedena nootropní farmaka a další látky, zvyšující mozkový metabolismus (cerebral metabolic enhancers). Nootropika zlepšují mozkový oxidativní metabolismus a nezasahují přímo na úrovni neurotransmiterů. Piracetam kromě metabolického efektu na mozkovou tkáň zlepšuje plasticitu erytrocytů a tím mozkovou perfúzi. Pyritinol má kromě metabolických efektů ještě slabší protizánětlivé působení a slabší scavenger efekt na volné kyslíkové radikály. Další u nás používané nootropikum je nicergolin. Výsledky studií s nootropiky u demencí nepřinesly jednoznačné výsledky, i když některé dílčí výsledky jsou slibné. Lze však říci, že masové užití nootropik v léčbě demencí není racionální.

Extractum Ginkgo biloba, výtažek z listů stromu jinanu dvojlaločného, obsahuje řadu farmakologicky aktivních látek ze skupiny flavonových glykosidů, terpenů aj. Má také řadu farmakologických efektů, jako efekt nootropní, scavenger efekt na volné kyslíkové radikály, vazoaktivní efekty, inaktivuje faktor agregující krevní destičky. Některé klinické studie prokázaly pozitivní efekt u alzheimerovských, vaskulárních a smíšených demencí, i když tento efekt je mírný. Používán je jednak selektivní extrakt EGb 761, jednak neselektivní extrakty.

Některé **látky s vazoaktivním efektem** mají také pozitivní metabolické působení na mozkovou tkáň, mají nootropní efekty. Jsou to především naftidofuryl, vinpocetin. Pentoxiphyllin zlepšuje reologické vlastnosti krve a tím zlepšuje mozkovou perfúzi.

Protizánětlivé látky jsou zkoušeny, ale nikoli rutinně používány v léčbě AD a demence s Lewyho tělisky. Jejich použití je odůvodněno faktem, že v oblastech s akumulací β -amyloidu dochází k zánětlivé reakci, k uvolnění působků akutní zánětlivé fáze (cytokiny - interleukin 1, volné radikály), k aktivaci enzymu cyklooxygenázy 2 (COX 2). Jsou proto zkoušena nesteroidní antirevmatika, procházející hematoencefalickou bariérou, především látky inhibující nespecificky nebo specificky COX 2 (nimesulid, coxiby a další). Zkoušeno je antidiabetikum rosiglitazon, které působí proti důsledkům zánětlivé reakce v CNS (především u AD).

Nervové růstové faktory: tyto mozkové hormony slouží v dospělosti k reparativním procesům v mozku a také se podílejí na neuronální plasticitě, na tvorbě dendritických spinů a tím nových synapsí. Nálezy u AD a některých dalších demencí jsou rozporuplné, někdy bývá zjišťován úbytek těchto látek, jindy spíše úbytek jejich receptorů v důsledku snížení počtu neuronů. Nervové růstové hormony jsou proteiny, jejich podání není možné mj. pro špatnou průchodnost hematoencefalickou bariérou. Používá se roztok aminokyselin a krátkých peptidů cerebrolysin, který se získává hydrolýzou vepřových mozků a slouží jako zdroj prekurzorů růstových hormonů. Výsledky studií i klinické zkušenosti jsou nejednoznačné. Jsou vyvíjeny látky vstřebávající se po perorálním podání a uvolňující růstové hormony stimulací některých typů tzv. TRK (tyrozin kinázových) receptorů. Selegilin in vitro působí jako růstový faktor, ale in vivo to nebylo jasně prokázáno. Estrogeny zlepšují mozkovou trofiku při podávání u postklimakterických žen. V léčbě AD, kde bylo zkoušeno jejich klinické užití, však nevykázaly protidemenní působení. Spíše je předpokládán jejich určitý preventivní význam.

Některé typy demencí mají svou specifickou terapii. Demence na podkladě lues cerebri je léčena antibiotiky. Metabolické demence jsou léčeny úpravou základní somatické příčiny, peľagra je léčena substitucí niacinem ap.

II. Farmakoterapie nekognitivních poruch u demencí

A. Farmakoterapie poruch chování

Hlavní skupina farmak pro léčbu poruch chování u demencí je skupina antipsychotik (neuroleptik). Tyto látky jsou používány při těžkých, obtížně zvladatelných poruchách chování, jako je agitovanost a agresivita, při výskytu psychotické symptomatiky, jako je paranoidita a poruchy vnímání, při přidružených deliriích. Antipsychotika mají být používána jen v nezbytných případech, nikoli paušálně a nadbytečně.

Od antipsychotik první generace se ustupuje; na závalu je jejich přílišné ovlivnění jiných neurotransmiterových systémů než jen dopaminergního a nežádoucí účinky plynoucí z nespécifického ovlivnění dopaminových receptorů v různých oblastech mozku včetně oblasti nigrostriatální. Stále jsou používány 2 látky. Haloperidol je poměrně čistý dopaminový antagonist (blokuje D₂-dopaminergní receptory). Je používán především u těžkých nezvladatelných neklidů a tam, kde jiná antipsychotika selžou. Melperon je také poměrně čistý antagonist D₂-receptorů, má minimum nežádoucích efektů.

Antipsychotika druhé generace postrádají nežádoucí vedlejší příznaky první skupiny, především nejsou kardiotoxická, nenarušují kognitivní funkce, nepůsobí nežádoucí sedaci. Inhibitory dopaminových D₂,D₃-receptorů (substituované benzamidy) neovlivňují podstatně dopaminové receptory v nigrostriatální oblasti. Jsou to bezpečné látky. V gerontopsychiatrii je nejužívanější tiaprid. Tato látka má slabé antipsychotické působení, ale dobře ovlivňuje neklid, vnitřní tenzi, deliria. Při výskytu psychotické symptomatiky se používá spíše sulpirid nebo amisulprid. Skupina serotonergních a dopaminových antagonistů se vyznačuje tím, že působením zároveň na dopaminergní a serotonergní receptory je zabráněno vzniku extrapyramidové symptomatiky. Nejužívanější farmakon z této skupiny je risperidon. Skupina multireceptorových antagonistů zahrnuje neuroleptika, ovlivňující především více typů dopaminových i serotoninových receptorů. V léčbě behaviorálních a psychologických příznaků demencí je používán olanzapin.

Je nutno zdůraznit, že poruchy chování se u některých pacientů lepší i po déledobém podání inhibitorů acetylcholinesteráz.

B. Farmakoterapie emočních poruch u demencí

V léčbě depresí se používají antidepresiva.

Thymoleptika I. generace - tricyklická antidepresiva (např. imipramin, amitriptylin, dosulepin) jsou u demenčních pacientů i jiných pacientů s organickými mozgovými poruchami **kontraindikována** vzhledem k jejich silnému anticholinergnímu působení (mohou proto být kardiotoxická, působit zácpu, sucho v ústech, anticholinergní deliria, mohou poškozovat kognitivní funkce).

Tianeptin je sice strukturou tricyklické antidepresivum, ale působí jiným mechanismem než »klasická« tricyklická antidepresiva, nemá anticholinergní účinek a je vhodný k podání u demenčních pacientů trpících depresí.

Ostatní antidepresiva mají podstatně menší anticholinergní efekty než

tricyklická, proto se mohou používat k léčbě depresí u syndromu demence. Široce používaná je skupina selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu: fluvoxamin, fluoxetin, citalopram, sertralin, paroxetin. Jinou skupinu používaných antidepresiv představují selektivní inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu venlafaxin a milnacipran. Rozšířeným mechanismem inhibuje zpětné vychytávání noradrenalinu a serotoninu i mirtazapin. Zpětné vychytávání pouze noradrenalinu inhibuje reboxetin. Z dalších antidepresiv jsou používány např. bupropion, zlepšující aktivitu a snižující chuť k jídlu, trazodon, mianserin. Z inhibitorů monoaminoxidázy je využíván v uvedené indikaci reverzibilní inhibitor moclobemid, a to především tam, kde je přítomna depresivní symptomatologie s útlumem. Léčba antidepresivy u demenčních pacientů s depresí je nezbytná a účinná součást terapie.

Farmakoterapie úzkosti doprovázející demence: při úzkosti demenčních pacientů jsou někdy používány malé dávky atypických antipsychotik. Jiný přístup je podávání agonistů serotoninových receptorů typu 5HT_{1A}. U nás je používán buspiron. Tato látka působí, obdobně jako antidepresiva, po několikátýdenní latenci, ale nevede ke vzniku závislosti. Benzodiazepinové přípravky jsou používány zcela výjimečně, na omezenou dobu. Používají se především přípravky s kratším poločasem - oxazepam, lorazepam, bromazepam. Další možný farmakoterapeutický přístup je podání některých antidepresiv (např. paroxetin, mirtazapin, mianserin aj.).

Farmakoterapie poruch spánku demenčních pacientů: z hypnotik se vyhýbáme benzodiazepinovým přípravkům pro jejich návykovost i negativní působení na kognitivní funkce. Používáme moderní nebenzodiazepinová hypnotika zolpidem a zopiclon. Při poruchách nočního spánku, spojených se stavy neklidu a delirii, používáme antipsychotika (tiaprid, melperon, risperidon, olanzapin aj.).

III. Terapie komorbidních somatických chorob

Léčba přidružených chorob je nezbytná. Někdy přímo odstraňuje příčinu demence (symptomatické demence), jindy výrazně zlepšuje průběh demencí (např. léčba uroinfekcí nebo anémie u AD).

IV. Nebiologické přístupy v terapii demencí

Tyto přístupy mají stejný význam jako přístupy biologické, je nutná jejich kombinace, vzájemná provázanost. Mezi nebiologické přístupy patří reedukační techniky včetně nácviku běžných dovedností, různé typy psychoterapie, rehabilitace. Velmi významná je též práce s pečovateli pacientů, většinou s jejich nejbližšími rodinnými příslušníky.

Mezi techniky procvičování kognitivních funkcí patří např. tzv. reminiscenční terapie. Ta spočívá v tom, že pacienti vybavují různě staré události ze svého života. Mohou se při tom používat i pomůcky jako fotografie či videozáznamy. Terapie se provádí individuálně nebo skupinově. Terapie je užitečná, ale dosavadní výsledky nejsou jednoznačné, je třeba provést metodicky přesnou klinickou studii na velkém souboru pacientů. Velký význam má tzv. realitně orientovaná terapie, která spočívá v přesném označení věcí, v přesných instrukcích pro pacienta. Pacient má mít doma či na oddělení nemocnice nebo ústavu sociální péče vše označeno (nápisy na dveřích označujících WC, jídelnu, koupelnu atd.), má mít k dispozici velký, dobře čitelný kalendář, aby byl neustále informován o datu; je stále konfrontován s realitou.

S dementním pacientem je nutné procvičovat běžné aktivity všedního dne, a to především ty, které má ještě uchovány, které ještě nezapomněl. Vhodné je pomáhat mu a aktivovat jej prostřednictvím jeho koníčků, jeho dřívějších zájmů. Byla vypracována celá řada reedukačních technik, některé i za použití počítače.

Na podporu pacientů i jejich pečovatelů vznikají různé společnosti, např. alzheimerské společnosti (u nás Česká Alzheimerovská společnost) nebo huntingtonské společnosti. Tyto společnosti jednak pomáhají v péči o postižené, jednak pomáhají pečovatelům pacientů, především edukačními programy.

Komplikovaná je péče o pacienty s těžkými stadii demence. Tam je někdy nutné umístění v nemocnici nebo v ústavu sociální péče. Hlavní indikace přijetí dementního pacienta do ústavní péče je selhání pečovatelů, situace, kdy pacient nemá pečovatele a demence progreduje, nebo těžké, v domácí péči nezvladatelné poruchy chování. (6)

7. Charakteristiky jednotlivých typů demencí:

I. DEMENCE PRIMÁRNÍ

A. DEGENERATIVNÍ

Alzheimerova choroba

AD je nejčastěji se vyskytující demence vůbec. Představuje 50-60 % všech demencí. Ve svých důsledcích je AD nesmírný problém jak zdravotní, tak ekonomický. Četnost této choroby roste s věkem, a populace celosvětově stárne (obzvláště pak ve vyspělých zemích).

Alzheimerova choroba se arbitrárně dělí do dvou skupin:

- (a) Alzheimerova choroba s časným začátkem (presenilní forma) u pacientů, kde se klinické příznaky dostaví před 65. rokem života,
- (b) Alzheimerova choroba s pozdním začátkem, kde se začátek nemoci projeví v 65 a více letech života

Epidemiologie: Výskyt AD výrazně roste s věkem. Presenilní forma s časným začátkem není příliš častá. U forem s časným začátkem je častější familiární výskyt, geneticky podmíněný. Ve věku 65 let trpí přibližně 2-3 % populace AD. Každých 5 let se procento nemoci přibližně zdvojnásobí. Incidence AD u populace starší než 65 let se v Evropské unii uvádí 5,6-7,2 %. Současný celosvětový odhad incidence AD je 17-25 milionů lidí. V naší republice neexistují spolehlivé epidemiologické statistiky AD. Velmi hrubý odhad je 50-70000 postižených touto chorobou.

Klinický obraz: AD vzniká nenápadně, plíživě. Na počátku bývají nejdříve ne příliš nápadné potíže, kterých si někdy všimne spíše okolí než sám pacient. Nejčastěji jsou to poruchy paměti v různých složkách. Obvykle je to zapomínání a ztrácení předmětů, zapomínání telefonních a jiných čísel, nepoznávání přátel a známých, neschopnost zapamatovat si nové, i jednoduché paměťové obsahy (např. postižený jde na nákup a zapomene, co má koupit). Objevují se také nesoustředěnost: potuchy motivace a již velmi časně se může objevit porucha soudnosti a logického uvažování. Nejméně se zapomíná to, co je nejvíce fixované, např. datum a místo narození, které školy postižený absolvoval apod. Poruchy kognitivních funkcí postupně progredují.

Dostávají se (někdy velmi časně) poruchy orientace v čase i v prostoru - pacienti např. zabloudí, nejdříve v místech, která příliš neznají, postupně však i ve známých místech, v okolí svého bydliště. Poměrně brzy v průběhu choroby ztrácejí náhled, necítí se být nemocnými. Je úbytek soudnosti, postižení nejsou schopni dostatečně odhadnout své schopnosti, přeceňují se (odmítají např. přestat řídit automobil, i když jejich schopnost reagovat je vážně postižena). Intelpekt postupně deterioruje. Postižení nejsou schopni vykonávat své zaměstnání. V průběhu choroby však ztrácejí i schopnosti vykonávat úkony běžné denní rutiny. Intelpekt dále deterioruje, paměť je postižena ve všech složkách. Pacienti přestávají poznávat i své nejbližší příbuzné. (Nepoznávání obličejů se označuje jako prozopagnozie). Poruchy prostorové orientace (poruchy vizuálně prostorových funkcí) lze testovat např. tím, že pacient není schopen nakreslit krychli nebo kvádr či není schopen správně nakreslit průmět dvou víceúhelníků podle předlohy. V pokročilejších stadiích se objevují poruchy praktických funkcí - nemocní nejsou schopni se sami obléci a svléci, najít se přiborem (v terminálních stadiích musí být obvykle krmeni), umýt se a udržovat hygienu. Nekonstantně, avšak velmi často se objevují výpadové korové příznaky typu agnozií a fatických potuch (senzorická afázie = neschopnost porozumět slyšenému na centrální úrovni; motorická/expresivní afázie = neschopnost tvořit správně řeč na centrální úrovni, anomie = neschopnost správně pojmenovat předměty). Celý průběh AD provázejí na různé úrovni poruchy exekutivních (výkonných) funkcí. Zde hraje významnou roli atrofie frontálního kortexu. Nemocní nejsou schopni provádět komplexní postupy složené z několika dílčích jednodušších úkolů. I když si jednodušší úkoly zapamatují, nejsou schopni je správně seřadit za sebou. Např. zkušená kuchařka není schopna uvařit jídlo, i když si ještě pamatuje, co se na přípravu takového jídla používá. V terminálních stadiích jsou postižení plně odkázáni na péči okolí - dobře fungující rodiny nebo nemocnice, ústavu sociální péče, profesionálních pečovatелů.

Poměrně často v průběhu AD se přidružují i poruchy nekognitivních funkcí. Tyto poruchy jsou obvykle označovány jako BPSD - behaviorální a psychologické příznaky demence. Patří mezi ně především poruchy chování, emotivity, cyklu spánek-bdění. Poruchy chování jsou v některých případech pro okolí více zatěžující a rušivější než vlastní poruchy kognitivních funkcí pacienta. Vyskytují se poruchy bez agresivity, nebo naopak s verbální nebo s brachiální agresivitou. Časté je toulání, bezcílné bloudění, útky z domova. U hospitalizovaných pacientů se to projevuje především blouděním po oddělení, bezcílným přecházením apod. Někdy je patrné manýrování, provádění bezcílných pohybů a úkonů. Poměrně časté jsou různé stereotypní projevy, např. vykřikování, provádění opakovaných úkonů, připomínajících smysluplnou činnost, ale ve skutečnosti neúčelných, Trhání předmětů, např. příkrývek a prostěradel, má již prvky agresivity. Verbální agresivita se projevuje např. nadáváním, klením, vyhrožováním, někdy (v pozdních stadiích demence) jen vydáváním neartikulovaných zvuků. Občas se objeví i brachiální agresivita. V průběhu AD se mohou projevit přidružené deprese, většinou přechodného charakteru. Často dochází k výraznému posunu cyklu spánek-bdění, někdy až k plné inverzi spánku.

Obvyklý průběh AD je plynule progredientní, bez výraznějších krátkodobých výkyvů. Nemoc začíná pozvolna, nenápadně. Někdy se mohou v průběhu objevit určitá zpomalení progresu až plateau. Choroba končí letálně, pacienti zpravidla umírají na interkurentní onemocnění či úraz, i když AD je základní příčinou smrti.

Forma AD s časným začátkem (presenilní) mívá zpravidla malignější průběh než forma s pozdním začátkem. Průměrná délka trvání nemoci je 7-8 let, někteří

pacienti umírají již po třech letech trvání, ale jsou také pacienti, kteří přežívají 15 a více let od objevení se prvních příznaků.

AD je podle pokročilosti demence dělena na různá stadia. Běžné je dělení na lehkou, střední a těžkou demenci. U lehké demence se vyskytují incipientní poruchy paměti - zapomnětlivost, především obtížná vstípitelnost nových paměťových obsahů, v menší míře zhoršená výbavnost. Je také zhoršení představitivosti, logického uvažování. Objevují se poruchy prostorové orientace (Již v časných stádiích začínají postižení bloudit, zejména v méně známých místech). V řeči je patrné snížení plynulosti, progresse myšlení je pomalejší. Mohou se již také vyskytnout některé behaviorální a psychologické příznaky demence, např. deprese, ojediněle bludy a poruchy vnímání. Někdy se také dostávají poruchy grafických funkcí. Pacienti jsou však schopni základní péče o sebe. Ve středním jsou výrazné poruchy paměti, deteriorace intelektu, poruchy soudnosti, většinou výrazné poruchy časové a prostorové orientace, poruchy exekutivních funkcí. Zvyšuje se četnost výskytu poruch nekognitivních funkcí, někdy již bývají výrazné poruchy chování. Mohou se objevit poruchy praktických, fatických i gnostických funkcí. Pacienti jsou již z větší části odkázáni na péči okolí. V těžkém stadiu pak již nejsou schopni základní sebeobsluhy bez pomoci. Mívají těžké praktické poruchy, nejsou schopni se sami obléci, najíst příborem, pečovat o osobní hygienu. Objevuje se inkontinence stolice a moči. V terminálním stadiu se mohou objevit poruchy motility - poruchy chůze, pády, poruchy taxy, myoklonus, někdy se objevuje extrapyramidový hypertonicko-hypokinický syndrom. Pacienti umírají většinou na interkurentní choroby.

Celosvětově hojně používané je dělení AD do stupně postižení podle škály Global Deterioration Scale (B. Reisberg): tíže postižení je rozdělena sedmi stupňů.

1. Není kognitivní postižení - pacient nemá poruchy paměti ani subjektivně, ani v objektivním klinickém vyšetření.
2. Velmi mírné kognitivní postižení - jsou spíše subjektivní pocity poruch paměti, nikoli objektivní poruchy, zjiřitelné testy.
3. Mírné kognitivní postižení - subjektivní stížnosti na poruchy paměti, ale i objektivními testy zjiřitelné počínající poruchy paměti ve více než jedné složce. Doprovázející emoční poruchy, hlavně úzkost. Pokles výkonnosti v práci i běžných sociálních situacích.
4. Střední kognitivní postižení - zřetelný kognitivní defekt je patrný i v interview. Jsou porušeny jak vědomosti, tak i recentní paměť, je snížena schopnost cestovat, nakládat s penězi, jsou výrazné poruchy koncentrace pozornosti, je neschopnost provádět komplexní úkoly.
5. Středně těžké kognitivní postižení - postižený již není schopen samostatného života bez pomoci. Není schopen již vyjmenovat základní údaje ze svého života, např. jakou dělal školu, jaké má telefonní číslo apod. Někdy bývají postižení dezorientovaní časem a/nebo místem. Pamatují si obvykle jména nejbližších příbuzných, jsou schopni udržovat základní čistotu, ale potřebují pomoc např. s výběrem vhodného oblečení.
6. Těžké kognitivní postižení - jsou již plně odkázáni na péči okolí. Někdy zapomínají jméno partnera. Velmi málo a nepřesně si pamatují z dřívějšíka, často jsou inkontinentní, mají poruchy spánku. Objevují se bludy, stereotypní chování či pohyby, úzkost, těžké poruchy motivace, agitovanost, agresivní chování i jiné behaviorální a psychologické příznaky demence.

7. Velmi těžké kognitivní postižení - ztráta řečových funkcí, inkontinence moči a někdy i stolice, ztráta základních psychomotorických dovedností, např. chůze. Často jsou přítomny generalizované a kortikální neurologické příznaky.

Neurobiologie: AD je neurodegenerativní onemocnění, jehož etiopatogeneze není dosud komplexně objasněna. Velmi významný, pravděpodobně primární defekt je patologické ukládání degenerativního proteinu β -amyloidu v mozcích alzheimerovských pacientů. Amyloid β je tvořen z látky tělu vlastní, z tzv. amyloidového prekurzorového proteinu. Ten se vyskytuje v neuronech v několika frakcích (transmembránová frakce, lyzozomální frakce a pravděpodobně ještě další). Transmembránová frakce je štěpena enzymy sekretázami na krátké fragmenty, nazývané β -peptid. Tyto fragmenty jsou za normálních podmínek solubilní, a mají zřejmě svou fyziologickou roli. Předpokládá se, že působí neuroprotektivně a účastní se tvorby neuronálních trnů (a tím nových synaptických míst). Transmembránová frakce amyloidového prekurzorového proteinu je štěpena na částice β -peptidu o 39-40 aminokyselinách enzymem α -sekretázou. U AD se však uplatňují enzymy β - a γ -sekretáza, které štěpí amyloidový prekurzorový protein v jiných místech, a tak vznikají dlouhé frakce o 42 (a pravděpodobně i 43 a více) aminokyselinách. Tyto dlouhé částice β -peptidu, navíc štěpené v nadměrném množství, přestávají být solubilní, začínají koagulovat a polymerovat. Tak dochází ke vzniku β -amyloidu. Ten tvoří krystaly - drůzy, které pak tvoří základy neurodegenerativních extracelulárních útvarů - alzheimerovských plaků. U malé části alzheimerovských pacientů (především u pacientů s časným začátkem) bylo zjištěno genetické podmínění amyloidogeneze mutacemi na dlouhém raménku 21. chromozomu. Bylo popsáno několik typů mutací. U pacientů s časným začátkem a familiárním výskytem choroby bývají zjišťovány mutace na 14. a 1. chromozomu. Jsou zmutována místa pro tvorbu tzv. presenilinů. Chromozom 14 kóduje presenilin 1, chromozom 1 presenilin 2. Preseniliny jsou transmembránové proteiny, které ve zmutovaném stavu mohou působit jako proteázy - γ -sekretázy, a štěpit tak amyloidový prekurzorový protein na delší fragmenty, vedoucí pak ke vzniku β -amyloidu. Z genetických faktorů se dále na tvorbě β -amyloidu podílí jako rizikový faktor (nikoli jako příčina) přítomnost apolipoproteinu E4. Apolipoprotein E (Apo-E) je látka tělu vlastní, která se mj. podílí na transportu cholesterolu a lipidů. U Apo-E se vyskytuje genetický polymorfismus - Apo-E má 3 izoformy: E2, E3 a E4. Lidé jsou vybaveni těmito třemi alelami buď v homozygotní, nebo v heterozygotní formě. Apo-E4 v naší populaci je přítomno asi u 16-17 % lidí. U souborů pacientů s AD se procento nositelů této izoformy zvyšuje, je však mnoho alzheimerovských pacientů bez přítomnosti Apo-E4. Apo-E4 zřejmě urychluje a potencuje koagulaci dosud solubilního β -peptidu. Je to rizikový faktor u forem onemocnění s pozdním začátkem. V neuronech působí prostřednictvím svých receptorů (receptory pro low-density lipoproteiny).

Plaky jsou tvořeny krystaly amyloidu (amyloidovým jádrem), okolo něhož je detritus odumřelých neuronů a lem aktivovaných gliových elementů. Není zatím úplně jasné, zda β -amyloid je toxický sám o sobě, či zda zesiluje toxicitu dalších faktorů, jako jsou např. excitační aminokyseliny nebo hypoglykemie. V okolí amyloidových depozit dochází k zániku neuronálních výběžků, k neuronální smrti, k aktivaci gliových elementů s projevy sterilního zánětu. Mikrogliové elementy se transformují do makrofágů. Dochází k nadměrnému uvolnění cytokinů, interleukinů, volných kyslíkových radikálů, k aktivaci enzymu cyklooxygenázy 2. Všechny tyto působky, uvolněné v nadbytku, působí škodlivě na tkáň CNS. Volné kyslíkové radikály vedou k poškození řady enzymů a především působí peroxidaci lipidů membrány neuronů, a

tím vedou k narušení a postupnému rozpadu neuronů. Aktivovaná cyklooxygenáza 2 vede ke zvýšení syntézy prostaglandinů, a tím ke zvýšení zánětlivé reakce. Novotvořené gliové elementy pak vytvářejí molekuly butyrylcholinesterázy, enzymu odbourávajícího acetylcholin. Plaky jsou tedy místem, kde dochází k největším neurodegenerativním extracelulárním změnám.

Největší intracelulární změny se odehrávají na úrovni tzv. τ -proteinu. Tento protein je lokalizován intracelulárně, zpevňuje vlákna mikrotubulů, uložených intracelulárně a majících více významů, mj. význam transportní. U AD je τ -protein abnormálně fosforylován, tvoří kratší formy, které pak vytvářejí tzv. párově heliakální filamenta - útvary, podobající se dvojšroubovicím nukleových kyselin. Tato filamenta jsou základem tzv. tangles - neurofibrilárních uzlíků, nejzákladnějších intracelulárních změn u AD. Neurony obsahující tangles pak zanikají, podléhají buněčné smrti - apoptóze. Soudí se, že primární degenerativní jev je tvorba β -amyloidu a že degenerace τ -proteinu je jev sekundární. V poslední době je zkoumán chromozom 12, kde je zakódován protein α_2 -makroglobulin. I mutace tohoto genu mohou působit nepříznivě na tvorbu amyloidu β - zejména u starších pacientů s tzv. sporadickou formou AD, kde není znám výskyt u jiného člena rodiny.

V mozcích alzheimerovských pacientů jsou zjišťovány i další patologické změny, které souvisí s předchozími i spolu navzájem, i když nám v některých případech vzájemná provázanost zatím není zcela jasná. Významně se uplatňuje zvýšené množství a funkce kalciových kanálů spojená s intraneuronální toxicitou kalcia. Uplatňují se jak kalciové kanály řízené napětím neuronální membrány, tak i kanály řízené receptorově, ionotropními receptory excitačních aminokyselin (receptory typu NMDA a AMPA). Zvýšený influx kalcia do neuronů destabilizuje vnitřní prostředí neuronu, dochází k aktivaci některých enzymů, např. proteinkináz, a výsledkem je až odkrytí patologických genů, především genu pro apoptózu - programovanou buněčnou smrt. Postižený neuron zaniká, z něho se uvolňují mj. excitační aminokyseliny - glutamát a aspartát, které se v jiných neuronech vážou na své ionotropní receptory, otvírají se další kalciové kanály a dochází tak k excitotoxické kaskádě. Napětově řízené kanály jsou pravděpodobně u Alzheimerovy choroby zmnoženy novotvorbou.

U AD je nedostatek nervových růstových hormonů. Tyto neuropeptidy slouží v dospělosti především k reparaci poškozené mozkové tkáně a ke tvorbě nových dendritických trnů, tedy ke zvýšení plasticity mozku, sloužící mj. ke zvýšení paměťové kapacity. Bylo prokázáno, že u postklimakterických žen s deficitem estrogenů se dodáním těchto hormonů zvýší produkce nervových růstových faktorů. Na druhou stranu u AD odumírají více některé neurony, mající ve své výbavě některé typy tzv. Trk receptorů (receptorů aktivujících tyrozinkinázu), které umožňují uvolnění nervových růstových faktorů.

Velmi výrazně je postižen centrální acetylcholinergní systém. Jsou postižena především vlákna, projikující z bazálního Meynertova jádra difuzně do kortexu. Výrazně jsou např. postižena vlákna projikující do oblasti hipokampu a parahipokampální oblasti (především oblasti C1, C2). Primární je korová degenerace, úbytek neuronů Meynertova jádra je sekundární, descendentní. Mnohem menší je postižení korových acetylcholinergních asociačních vláken. Pro postižení acetylcholinergních neuronů je typické, že je postižena syntéza a výdej acetylcholinu z presynaptich zakončení. Je snížena hladina enzymu cholin-acetylferázy (ten tvoří acetylcholin z cholinu a acetylkoenzymu C). Acetylcholinergní receptory, zejména muskarinové i nikotinové postsynaptické receptory, zůstávají po určitou dobu

relativně intaktní (toto je výhodné pro farmakoterapii). Enzymy odbourávající v mozku acetylcholin - acetylcholinesterázy mají 2 formy: tetramerickou označovanou jako G4, a monomerickou, označovanou jako G1 (Jiné formy se vyskytují v mimomozkové lokalizaci). Za normálních podmínek výrazně převažuje forma G4. U AD však roste podíl frakce G1, která pak může nad frakci G4 i převážit. Navíc jsou mobilizovanými gliovými elementy tvořeny i molekuly butyrylcholinesterázy, enzymu, který ve zdravých mozcích nemá jasný význam, ale v mozcích Alzheimerových pacientů se podílí na odbourávání acetylcholinu.

Acetylcholinesterázy i butyrylcholinesterázy jsou v mozku distribuovány i mimo oblast rozšíření acetylcholinergních neuronů. Mají význam při tvorbě β -amyloidu, jejich komplexy s β -amyloidem jsou toxické.

Další deficitní neurotransmiter, i když jeho deficit nadosahuje stupně deficitu acetylcholinu, je serotonin. Vlákna jdoucí z nucleus raphe dorsalis se zřejmě podílejí na řízení mozkové trofiky. Konstantně bývá také zjišťován deficit neuromodulátoru somatostatinu. U jiných transmiterů a modulátorů již nejsou nálezy jednoznačné.

U AD bývá zjišťováno zmnožení enzymu monoaminoxidázy B typu (MAO-B). Tento enzym odbourává dopamin. Při biologické degradaci dopaminu se uvolňuje velké množství volných kyslíkových radikálů, které pak působí další škody. Zmnožením MAO-B se zvýší odbourávání dopaminu a tím i množství uvolněných volných kyslíkových radikálů.

Volné kyslíkové radikály (např. peroxid vodíku, singletový kyslík, OH-radikál) v těle přirozeně vznikají a úměrně svému vzniku jsou i odbourávány. Mají i svůj fyziologický význam - mj. informativní. Mozek má k odbourávání volných kyslíkových radikálů svůj enzymatický systém, jsou to enzymy kataláza, glutathionperoxidáza (obsahuje selen) a superoxidodismutáza (geneticky zakódovaná na dlouhém raménku 21. chromozomu blízko kódu pro amyloidový prekurzorový protein). V nadbytku vytvářené volné kyslíkové radikály poškozují činnost řady enzymů. U AD působí peroxidací lipidů neuronální membrány. Postižené neurony pak ztrácejí svoji funkci a zanikají.

Různou měrou bývá zjišťována porucha cerebrálního metabolismu. Stupeň této poruchy koreluje se stupněm demence a největší porucha metabolismu bývá zjišťována v mozkových areách, které jsou nejvíce funkčně postiženy (např. při výrazné poruše zrakové paměti bývá nejvyšší míra hypometabolismu v okcipitálním laloku).

Diagnostika a diferenciální diagnostika: Důležitý pro stanovení správné diagnózy je klinický obraz. AD začíná pomalu, nenápadně, plíživě.

Případy s časným začátkem mohou mít první klinické příznaky již kolem věku 40let. Většina pacientů má začátek choroby ve věku 65let a výše. Průběh „čisté“ AD je plynule progredientní, bez výraznějších výkyvů v krátkých časových intervalech. Někdy se objevují v průběhu onemocnění spontánně intervaly zpomalení až jakýchsi plateau.

Pro AD je příznačné globální postižení kognitivních funkcí. Velmi brzy dochází k poruchám soudnosti, logického uvažování, prostorové orientace, k tzv. konstruktivní apraxii (testuje se např. neschopnost nakreslit perspektivně krychli nebo nakreslit správně průmět dvou mnohoúhelníků). Poruchy paměti, hlavně v pozdějších stádiích, jsou ve všech složkách. Intelekt velmi brzy deterioruje. Příznačný je časný úpadek osobnosti se ztrátou náhledu choroby.

Od VD se klinicky odlišuje AD především plíživým začátkem, plynulou deteriorací (nikoli deteriorací ve skocích), časnou ztrátou náhledu choroby, časným úpadkem osobnosti, relativní stálostí stavu v krátkém časovém intervalu (u vaskulárních demencí dochází k četným výrazným výkyvům), menším výskytem přidružených depresí, menším výskytem neurologických syndromů a topických reflexologických nálezů. Hrubě orientačně slouží k rozlišení obou typů demence Hatchinského ischemický skór. Důležité jsou také zobrazovací metody (CT,MR). U AD je přítomna kortikosubkortikální atrofie, která je výrazně vyjádřena např. v oblasti hipokampů. Její nepřítomnost však spolehlivě nevylučuje AD, hlavně v incipientních stádiích. U vaskulárních demencí jsou na zobrazovacích metodách patrné vaskulární změny. Od jiných sekundárních demencí kromě klinického obrazu pomohou laboratorní a přístrojové metody. Při diagnostice AD bychom měli standardně provádět kromě základního laboratorního hematologického a biochemického vyšetření i stanovení hladin vit B12, folátu a hormonů štítné žlázy. Pro diagnózu pravděpodobné nebo možné AD bylo vypracováno několik diagnostických kritérií, např. kritéria DSM IV., kritéria MKN-10, kritéria CERAD; pro výzkum jsou celosvětově užívána kritéria NINCDS-ADRDA (National Institute for Neurological and Communicative Disorders – Alzheimer's Disease and Related Dementias Assotiation) (*viz příloha č.3*). Pro hodnocení AD v čase, eventuelně pro hodnocení efektu terapie bylo vypracováno více hodnotících škál a výkonových testů, např. ADAS (Alzheimer's Disease Assessment Scale – kognitivní a nekognitivní složka)

Terapie: terapie každé demence má být komplexní, skládající se z farmakoterapeutických a jiných biologických přístupů, z deedukační terapie a nácvykových metod paměti, z léčby interkurentních onemocnění, z rehabilitace a v neposlední řadě z práce s pečovatelem.

Nemoc s Lewyho tělísky

Tento typ demence se neuropatologicky vyznačuje tím, že představuje kombinaci alzheimerovských změn a postižení neuronů tzv. Lewyho tělísky. Tato tělíška, která se u Parkinsonovy choroby vyskytují v neuronech bazálních ganglií, jsou u této choroby přítomna i v neuronech kortexu. Někteří autoři pojmají demenci s Lewyho tělísky jako krajní variantu AD. Je to druhá nejčastější demence primárně degenerativního původu.

Pro klinický obraz je příznačné, že v dlouhodobém časovém horizontu má demence plynule progredientní charakter s globální deteriorací, podobně jako AD. V krátkodobém časovém horizontu se však vyskytuje výrazná fluktuace stavu, podobně jako u vaskulárních demencí. Na rozdíl od klasické alzheimerovské demence se vyskytují častá přidružená deliria tranzitorního charakteru. Bývají četné tranzitorní psychotické příznaky typu halucinací, někdy komplexního charakteru, ale nejčastěji zrakových. Vyskytují se také extrapyramidové neurologické projevy typu hypertonicko-hypokinetického syndromu. Charakteristické jsou i pády. Nemocní jsou nápadně přecitlivělí na podání neuroleptik; již po podání malých dávek se objevují extrapyramidové vedlejší příznaky, případně smrt.

Demence u Parkinsonovy choroby

U některých pacientů, trpících Parkinsonovou chorobou, se rozvíjí demence. Statistiky udávají 10-20 % všech parkinsoniků, některé i vyšší číslo. Parkinsonská demence má převážně podkorový charakter. Nevyskytují se obvykle korové výpadové

jevy typu fatických, praktických a gnostických poruch. Klinický obraz je nápadný výraznou zpomaleností myšlení (bradypsychismus). Postižení si obtížně zapamatovávají i obtížně vybavují. Mívají sklon k depresivnímu ladění. Někdy se však mohou objevit i korové projevy; u těchto pacientů bývají post mortem zjišťovány kromě přítomnosti Pickových tělísek v bazálních gangliích i alzheimerovské změny. Nelze vyloučit, že se na vzniku parkinsonské demence podílí i antiparkinsonská terapie.

Pickova choroba

Pickova choroba je kromě atrofie frontálních a temporálních laloků charakterizována výskytem tzv. Pickových tělísek, postihujících neurony. Kromě toho je popisována atrofie pyramidových buněk, zduření neuronů (tzv. Pickovy neurony), glióza. Alzheimerovské projevy (plaky, klubka) nejsou přítomny. Kromě atrofie neokortexu bývá přítomna často i atrofie v oblasti bazálních ganglií. Nejčastější výskyt je v 5. a 6. deceniu. Průběh je pomalu progredientní. Poměrně často je pozorován familiární výskyt demence. Prvními projevy jsou obvykle změny v oblasti emotivity a osobnosti. V počátečním stadiu se může vyskytnout dezinhibice chování spojená s moriatickou náladou, pro kterou je příznačné plané vtipkování a úpadek v eticko-estetické sféře. V některých případech se projevuje hypersexualita, spojená občas i s deviantními projevy sexuálního chování. Rovněž tak se může objevit hyperoralita, bulimie. Dochází k degradaci sociálních vztahů postižených. Později dochází k projevům apatie, hypospontaneity, doprovázené někdy obsesemi, řečovými stereotypy, hypochondrickými projevy. Může být také přítomna, alespoň přechodně, depresivní symptomatologie. V terminálních stadiích bývá plný mutismus. Jsou výbavné axiální reflexy.

Z přístrojových vyšetření ukážou zobrazovací metody i atrofii čelních a spánkových laloků, při vyšetření metabolismu metodami SPECT nebo PET se v těchto oblastech projeví hypometabolismus. Choroba nakonec končí letálně (obdobně jako AD), většinou po 5-10 letech.

Frontální a frontotemporální demence

Frontální a frontotemporální demence bez výskytu Pickových tělísek se Pickově chorobě podobají svým průběhem i klinickým obrazem. Rozlišení od Pickovy choroby je obtížné, často toto rozlišení provede až patolog. Byly také popsány případy frontotemporálních demencí s amyotrofií a také byl popsán familiární výskyt, zakódovaný geneticky autozomálně dominantně na chromozomu 17. Jinak zůstává etiologie choroby neznámá.

Neexistuje specifická léčba Pickovy choroby a dalších frontotemporálních demencí. Na rozdíl od AD není nejvíce postižen acetylcholinergní, ale serotonergní systém.

Huntingtonova choroba

Tato neurodegenerativní nemoc je autozomálně dominantně geneticky přenosná. Potomci nemocných onemocní chorobou v 50 %. Porucha je zakódována na 4. chromozomu, kde je nadměrné opakování tripletu cytosin-guanin-adenin, což má za následek změny intracelulárního proteinu huntingtinu, který má pak větší počet

molekul aminokyseliny glutaminu. Není ale známo, jakým způsobem tato změna vede k neuronálnímu poškození.

Choroba byla dříve řazena mezi tzv. presenilní demence; vzniká většinou ve 4. nebo 5. deceniu života, výjimečně již dříve (existují také juvenilní formy). Demenci zpravidla předcházejí neurologické příznaky - choreatiformní pohyby, poruchy chůze, rigidita kosterního svalstva, někdy poruchy řeči. Demence má tzv. podkorový charakter. V popředí je celková zpomalenost, pomalá progresse poruch myšlení, poměrně často se vyskytuje příměs depresivní nálady, někdy je i paranoidita. V současnosti nejsme schopni Huntingtonovu chorobu léčit. Používají se některá antipsychotika (např. haloperidol) a dále farmaka ovlivňující příznivě kognitivní funkce. Důležitá je i socioterapie, rehabilitace a práce s rodinou. U nás existuje Česká huntingtonská společnost.

Progresivní supereanukleární obrna (syndrom Steel-Richardson-Olszewski)

Tato demence vzniká většinou ve 4.-5. deceniu. Jsou velmi nápadné neurologické symptomy: vysoká svalová rigidita, poruchy chůze, pády, obrna vertikálních očních pohybů (pohledu vzhůru a dolů). Demence má progredientní charakter. Nemoc v současnosti léčit neumíme, končí letálně obvykle do 5-6 let.

B. VASKULÁRNÍ

Tyto demence jsou co do četnosti na druhém místě, za AD. Představují podle různých statistik 15-30 % všech demencí. Dalších asi 10 % všech demencí je na smíšeném - vaskulárním + degenerativním (alzheimerovském) podkladu.

Neurobiologie: Morfologický podklad vaskulárního typu demence tvoří ložiska mozkových infarktů (mohou se však podílet i mozkové hemoragie), většinou drobná a mnohočetná, někdy i větší. Tato ložiska vznikají v důsledku hypoxicko-ischemických změn. Vedou k nim okluze především terminálních arteriol. Ložiska jsou většinou mnohočetná, disperzní, ale demence může vzniknout i na podkladě jedné nebo několika větších cévních mozkových příhod, lokalizovaných v oblastech strategicky významných pro paměť. Předpokládá se, že k tomu, aby vznikla demence, musí být infarzací poškozeno alespoň 100 ml mozkové tkáně a u větších cévních mozkových příhod alespoň 50 ml. Jiná příčina ischemicko-vaskulární demence může být globální mozková ischemie, která je způsobena např. strangulací nebo srdeční zástavou.

Bylo zjištěno, že arteriosklerotické poškození velkých mozkových tepen nekoreluje se stupněm demence (proto se také upustilo od dříve používaného názvu "arteriosklerotická demence").

V průběhu hypoxicko-ischemických procesů v CNS je spouštěna řada dalších patogenetických článků, účastnících se na morfologickém i funkčním poškození tkáně CNS. Ke krvácení vede ve většině případů hypertenze, na druhém místě je amyloidová angiopatie (souvislost s AD?). Hypertenze může působit ještě další změny mozkové tkáně, označované jako status cribriformis (cribra jsou dutinky v mozkové tkáni, vznikající kolem drobné tepny; ta vlivem vyššího krevního tlaku pulzací poškozují okolní mozkovou tkáň). Při hypoxii dochází k energeticko-metabolické insuficienci neuronů. Zásoba látek uvolňujících energii, glukózy a glykogenu, se snižuje. Hromadí se laktát, který pak působí acidózu. Dochází k excitotoxické kaskádě - nadměrnému

uvolnění glutamátu a aspartátu a jejich nadměrné vazbě na ionotropní receptory (NMDA, AMPA); to pak vede ke zvýšenému vstupu kalciových, sodných a chloridových iontů do neuronu a k nadměrnému výstupu draselných iontů. V neuronech se aktivuje řada enzymů (proteinkinázy, fosfatázy, fosfolipázy), dochází k destabilizaci vnitřního prostředí neuronů, k aktivaci genetického zápisu, a tak se mohou uplatnit patické geny, především gen pro programovanou buněčnou smrt - apoptózu. Při hypoxii se uvolňují volné kyslíkové radikály i kyselina arachidonová. Volné kyslíkové radikály se mohou účastnit poškození řady enzymů i biologických membrán. Snižuje se intraneuronální proteosyntéza. V konečném důsledku v postižených oblastech klesá počet neuronů i synapsí.

Jako nejvýznamnější rizikové faktory vzniku ischemicko-vaskulární demence se uplatňují zejména: hypertenze (nejvýznamnější rizikový faktor vůbec), hypercholesterolemie a hypertriglyceridemie, jinde přítomná arterioskleróza (např. koronárních tepen), genetické faktory a velmi pravděpodobně také kouření, diabetes mellitus, opakovaný stres. Diskutovaný, ale možný rizikový faktor je přítomnost alely pro apolipoprotein E4 (podobně jako u AD). Dále se uplatňuje řada dalších faktorů, zhoršujících projevy mozkové hypoxie, např. anémie, kardiální insuficience, chronické plicní záněty, plicní emfyzém aj. Amyloidová angiopatie je zřejmě příčinou tzv. leukoaraiózy, lucencí v bílé hmotě mozku, které jsou patrné při užití zobrazovacích metod (CT, MRI).

Klinika a diagnostika: Vaskulární demence vznikají na rozdíl od AD častěji náhle nebo poměrně rychle. Průběh deteriorace kognitivních funkcí není plynule progredientní, nýbrž schodovitý (nebo nepravidelně schodovitý) s náhlými zhoršeními. Tato zhoršení odpovídají nárůstu nových mozkových infarktů. V krátkém časovém horizontu je průběh fluktuující, kolísavý. Výrazný rozdíl od AD je v tom, že zůstává dlouho alespoň relativně zachovaná osobnost pacienta, včetně společenského vystupování a náhledu choroby. U VD se poměrně často vyskytuje jako průvodní jev deprese. Poměrně běžně se vyskytují neurologické syndromy a ložiskový reflexologický nález. V anamnéze bývá často hypertenze a také cévní mozkové příznaky, dosti běžný je výskyt arteriosklerózy v jiné lokalizaci než mozkové (koronární arterioskleróza, ischemická choroba dolních končetin, sklerotické pláty aorty zjištěné rentgenologicky).

Z přístrojových vyšetření jsou užitečné zobrazovací metody - CT a MRI mozku, které ukazují ložiska mozkových infarktů nebo hemoragií. Vyšetření mozkového krevního průtoku metodou SPECT rovněž upřesní diagnózu, zejména vůči AD.

Ischemicko-vaskulární demence jsou děleny do několika klinických jednotek podle lokalizace postižení a klinického obrazu:

Multiinfarktová demence

Mozkové infarkty se vyskytují jak v kortexu, tak v bílé hmotě. Nástup demence bývá obvykle rychlý, někdy však předchází období neurastenických potíží a organická emoční labilita. Postižení více zapomínají recentní paměťové obsahy, zatímco staré obsahy dlouho vybavují poměrně dobře (i když většinou pomalu). Je porušena konsolidace paměti - vstípení nových paměťových obsahů. Podstatně déle než u AD je zachována soudnost i schopnost logické úvahy.

Vaskulární demence s náhlým začátkem

Vzniká po cévní mozkové příhodě v některé strategicky důležité oblasti pro paměť (např. talamus oboustranně, bazální telencefalon frontálně). Klinickým obrazem je velmi podobná MID. Rozdíl je především v náhlém vzniku a výskytu fokální neurologické symptomatologie, odpovídající lokalizaci cévní mozkové příhody.

Převážně podkorová vaskulární demence (Binswangerova choroba)

Tento typ demence vzniká téměř výhradně na podkladě hypertenzních encefalopatií. Infarkty se vyskytují v bílé hmotě, ale může být i méně výrazné postižení kortexu. Bílá hmota atrofuje, největší změny jsou periventrikulárně. Může se objevit difúzní demyelinizace bílé hmoty. Choroba se klinicky prezentuje převážně jako podkorová demence. Je výrazná celková zpomalenost. Intelektová deteriorace je poměrně pomalá, někdy nebývá výrazná. Postižení mají zpomalené myšlení, dlouho vybavují ze zásobní paměti, trpí poruchami koncentrace pozornosti. Jsou také postiženy všípivost i krátkodobá paměť. Velmi časté bývají průvodní emoční poruchy - deprese, někdy i emoční labilita nebo epizody euforické nálady. Bývají přítomny poruchy chůze - hypokineze až akineze, zvýšená svalová rigidita, hemiparézy, pseudobulbární syndrom a jiná ložisková neurologická symptomatologie. Někdy bývají přítomny poruchy exekutivních funkcí. Binswangerova choroba se vyskytuje zřejmě častěji, než se udává, pravděpodobně bývá mnohdy jako demence přehlédnuta.

Směšená kortikální a subkortikální vaskulární demence

Tato forma demence představuje kontinuum vaskulárních demencí. Je přibližně stejné postižení kortexu i bílé hmoty mozkové. Klinická symptomatologie je kortikální i subkortikální - obraz se podobá MID, ale může být v popředí zpomalenost a výskyt přidružených depresí.

Demence při status lacunaris

Podkladem jsou drobné mozkové cysty po infarktech, postihující především bazální ganglia, mozkový kmen, talamus, mozeček, bílou hmotu. Nejvíce změn bývá nalezeno na rozhraní jednotlivých oblastí cévního zásobení. Porucha vzniká nejčastěji u hypertoniků, ale také u diabetiků, těžkých kuřáků, u lidí, kteří prodělali tranzitorní ischemické ataky. Je snad i určitá souvislost s fibrilací síní. Klinicky je v popředí kromě vlastní demence zvýšená svalová rigidita s poruchou chůze (chůze v propulzi, šouravá, o malých krůčcích), poruchy mikce, poruchy řeči (dysartrie), spastický pláč a smích, někdy i jiné neurologické příznaky, včetně centrálních paréz. Diagnosticky se demence při status lacunaris řadí nejčastěji k subkortikálním nebo smíšeným kortikálním a subkortikálním vaskulárním demencím.

Mozková amyloidová angiopatie

Onemocnění, které souvisí s ukládáním amyloidu v mozkových cévách. Časté bývá mozkové krvácení. Projevuje se většinou ve vyšším věku. Její přítomnost není vázána na hypertenzi. Nález při zobrazovacích metodách je analogický nálezu u Binswangerovy choroby - periventrikulární projasnění. I klinicky se choroba velmi

podobá Binswangerově nemoci. Kromě demence bývají přítomny neurologické příznaky - epileptické záchvaty, dysartrie, ikty s hemiparézami. Jsou i příznaky mozkové amyloidové angiopatie, u kterých se vyvine pouze neurologická symptomatologie bez demence.

CADASIL (cerebrální autozomálně dominantní arteriopatie se subkortikálními infarkty a leukoencefalopatií)

Vzácná geneticky přenosná forma vaskulární demence. Pacienti kromě demence trpí také migrenózními cefalgiemi a často i depresí.

C. SMÍŠENÉ

Asi 10 % všech demencí je na smíšeném, alzheimerovsko-vaskulárním podkladu. Neuropatologicky se podílejí oba druhy změn, jak typicky alzheimerovské - ukládání β -amyloidu s tvorbou plaků, klubek a další, tak vaskulární - infarkty mozkové tkáně, mozková krvácení aj.

Klinicky má demence v různé míře rysy obou chorob. Dlouhodobý trend choroby je zpravidla plynule progredientní, ale v kratším časovém horizontu bývají častější fluktuace. Může se však objevit i náhlé zhoršení při větším podílu vaskulární složky. Osobnost pacientů bývá většinou relativně zachovanější než u čisté formy AD, ale na rozdíl od ní bývají častěji přítomna doprovodná deliria. Také bývá často přítomna průvodní depresivní symptomatologie.

Zobrazovací metody ukazují zpravidla jak mozkovou atrofii, tak ložiskové vaskulární změny. Vhodné pro diagnostiku je doplnění vyšetřením SPECT, které upřesní lokalizaci změn. Diferenciálně diagnosticky je kromě čistých forem alzheimerovské nebo vaskulární demence důležité odlišit nemoc s Lewyho tělísky. Prognóza smíšeného typu demence je nepříznivá. Terapie je analogická jako u čisté AD, přidávají se antikoagulační a vazoaktivní látky. (7)

DEMENCE SEKUNDÁRNÍ

A. METABOLOCKO-TOXICKÉ

Tyto demence vznikají v důsledku mozkové poruchy, navozené exogenní nebo endogenní poruchou metabolismu, nebo poruchou detoxifikačních schopností organismu. Při kratším trvání metabolické poruchy dochází zpravidla ke kvalitativním poruchám vědomí; při delším trvání dysfunkce může dojít k rozvoji demence. Velmi pravděpodobně hraje při rozvoji demence důležitou roli množství a lokalizace mozkové tkáně, postižené poruchou. Někdy se však také může jednat o specifické působení určité noxy.

Demence metabolického původu lze rozdělit na:

- demence na podkladě geneticky nepodmíněných,
- demence na podkladě geneticky podmíněných metabolických poruch.

Předpokládá se, že je také důležitá určitá predispozice, např. celkový somatický stav, stav imunitního systému, deficit některých vitaminů a jiné faktory.

B. INFEKČNÍ

Řada infekčních agens vede k meningoencefalitidám, které mohou vést k tak velkému poškození mozkové tkáně, že může vzniknout demence. Ta vzniká působením volných kyslíkových radikálů, cytokinů, aktivace cyklooxygenázy II, vaskulárních zánětlivých změn a celé řady dalších faktorů, manifestujících se v průběhu infekce.

Luetické postižení CNS

Nejčastější demence na luetickém podkladu je **progresivní paralýza**. Toto onemocnění, nasedající s dlouhým časovým odstupem na třetí stadium lues, se projevuje chronickou atrofizující encefalitidou. Obvykle bývají nejvíce postiženy frontální laloky. V okolí cév dochází k infiltracím, v kortexu se usazuje hemosiderin, aktivují a přeměňují se gliové elementy.

Progresivní paralýza může mít různé formy. Nejčastěji se vyskytuje obraz prosté demence, podobný AD; bývá přítomen prefrontální syndrom. Vyskytují se však také jiné formy, např. manická, depresivní, forma s megalomanickými nebo paranoidními bludy, forma s výraznou příměsí neurologické symptomatologie (Lissauerova forma). Při kombinaci progresivní paralýzy a tabes dorsalis hovoříme o taboparalýze.

Na vzniku demence luetické etiologie se též mohou podílet **gummata mozku**. Tyto útvary se projevují topickou neurologickou symptomatologií, jsou detekovatelné zobrazovacími metodami. Někdy se gummata vyskytují v kombinaci s progresivní paralýzou. Jinou možností vzniku demence při lues představuje **endarteriitis obliterans**. Demence se pak svým klinickým obrazem podobá vaskulární, multiinfarktové demenci. Zobrazovací metody opět mohou diagnózu upřesnit.

Demence při Lymeské borrelióze

Lymeská choroba je působena spirochetou *Borrelia burgdorferi*. Mimo jiné může působit i meningoencefalitidy. V rámci mozkového postižení může pak vzniknout i syndrom demence. Zatím je málo pozorování, demence většinou bývají lehčího stupně, někdy jde spíše o lehkou poruchu poznávání než o demenci v pravém slova smyslu, často je v popředí chronický únavový syndrom. Na vzniku organicity se pravděpodobně podílí kromě vlastního bakteriálního onemocnění i autoimunní složka navozená primárně tímto onemocněním.

Demence při AIDS (AIDS-dementia komplex)

Syndrom získaného selhání imunity je spojen s postižením CNS ve většině případů. Epidemiologické práce udávají četnost demence u AIDS v 7-50 % případů vyjádřených onemocnění. Na vzniku demence se podílí neurotropizmus vyvolávajícího viru HIV a dále faktory selhání imunity - meningoencefalitidy vyvolané různými někdy vzácnými infekčními agens, (např. cytomegalovirová encefalitida, kryptokoková encefalitida), abscesy mozku. Byly popsány i metastázy Kaposiho sarkomu, zvýšeně se vyskytujícího při AIDS, do nitrolební dutiny nebo primární lymfomy mozku. Patologickým procesem je postižena především bílá hmota

mozková, která atrofuje, dochází k demyelinizaci. Klinický obraz AIDS demence může být poměrně pestrý; v lehčích stadiích je především obraz podkorové demence, v těžkých případech jde o demenci s globálním porušením kognitivních funkcí, s poruchami chování, s fokálními neurologickými projevy. AIDS demence se výrazně podílí na snížení kvality života postižených. K potvrzení diagnózy je třeba sérologické vyšetření.

Demence prionové etiologie

Priony jsou infekční částice, podobající se virům, které jsou odvozeny od látky tělu vlastní, od prionového prekurzorového proteinu, který se vyskytuje jako součást neuronálních membrán. Patologické formy prionového prekurzorového proteinu mají jiné prostorové uspořádání než fyziologické formy. Je možné, že pro vytvoření patologické formy je nutné genetické podmínění - mutace genu, na kterém je prionový prekurzorový protein zakódován. Priony jsou výrazně odolné proti proteázám, proti látkám destruujiícím nukleové kyseliny, proti většině dezinfekčních prostředků.

V mozcích působí priony obraz tzv. spongiformních encefalopatií. V degenerovaných neuronech vznikají četné splývající vakuoly, dochází k mozkové atrofii. Aktivují se elementy astroglie. Někdy jsou přítomna i amyloidová depozita, tzv. kuru-like plaky.

Do této skupiny patří např. Kuru, Creutzfeldt-Jakobova choroba, Bovinní spongiformní encefalopatie aj.

C. ORGANICKÉ POSTIŽENÍ CNS

Traumata mozku, především ta, která jsou spojena s dlouhým bezvědomím a s mozkovou kontuzí, jsou podkladem traumatických encefalopatií, které se mohou projevat až jako demence. Kontuzní ložiska bývají rozsáhlá, často vícečetná. Spolu s demencí se projevují i topické neurologické příznaky. U posttraumatické demence bývá v popředí výrazný bradypsychismus, pomalá progresse myšlení, zabíhavost myšlení, porucha soudnosti, logického myšlení, porucha chápání, někdy poruchy orientace. V rámci ložiskové symptomatologie se mohou vyskytovat fatické i praktické poruchy. S odstupem od úrazu se většinou symptomatologie lepší, ale může být i ireverzibilní.

CÍL PRÁCE A HYPOTÉZY

Cílem práce bylo porovnat závěry vyšetření scintigrafie mozku technikou SPECT s klinickou diagnózou u pacientů s kognitivní poruchou. Dalším bodem sledování bylo ověřit v literatuře (4,28,29) uváděné perfuzní změny v oblasti gyrus cinguli posterior u vybraných pacientů s pravděpodobnou Alzheimerovou chorobou, s Mírným kognitivním deficitem a u skupiny normálů.

METODIKA A MATERIÁL

A

Retrospektivně bylo celkem vybráno 68 pacientů (38 žen, 30 mužů), průměrného věku 68 let (41-87), 33 s klinickou diagnózou pravděpodobné AD podle kritérií NINCDS/ADRDA, 13 s MCI a 22 s jinými chorobami. Podle závěrů vyšetření SPECT mozku byly nálezy rozděleny do 5 skupin: 1. Alzheimerova demence (AD-19), 2. vaskulární demence (VD-17pacientů), 3. smíšená demence (MIX-18), 4. jiná (J-11), 5. normální (N-3).

Všichni pacienti byli vyšetřeni standardním postupem. Po perorálním podání chloristanu draselného (Chlorigen) 400mg, který je nutný před vyšetřením z důvodu blokády akumulace volného ^{99m}Tc ve štítné žláze a chorioideálních plexech (arteficiální aktivita plexů by mohla ztěžovat interpretaci nálezů) byl pacient uložen v tiché polozatemnělé místnosti z důvodů omezení rušivých podnětů zvukových, optických, čichových a motorických na 15 min. 600 - 800 MBq ^{99m}Tc -HMPAO bylo aplikováno zpravidla předem nitrožilně zavedenou kanylou, aby nebyl vyvolán bolestivý podnět. Cca za 15 min. po i.v. aplikaci bylo provedeno vlastní vyšetření technikou SPECT na gamakameře HELIX s kolimátorem fan-beam. Nastřádaná data do počítače byla následně zpracována pomocí softwaru firmy GE Medical system Provedena byla rekonstrukce obrazů technikou filtrované zpětné projekce a získány obrazy řezů ve třech rovinách, včetně 3D obrazů.

Závěry z těchto vyšetření byly rozděleny do výše uvedených 5 skupin podle těchto kritérií:

1. Alzheimerova demence (AD)

- oboustranná hypoperfuze mediotemporálního laloku i jednostranná (iniciální stádium)
- typický obraz - bilaterální hypoperfuze temporoparietální - šířící se frontálně (pokročilé stádium), event. s rozšířením interhemisféralní rýhy, symetrie BG a thalamu

2. Vaskulární demence (VD)

- difuzní nehomogenita perfuze s drobnými redukcemi až defekty bilaterálně, nahodile, často s asymetrií BG a thalamu – nejčastější typ (**MID**) spojována s většími, častěji drobnými infarkty, mozkovým krvácením nebo poruchou perfuze
- demence - následek **mozkového infarktu** – defekt perfuze v povodí postižené a. cerebri (topický neurologický nález s kognitivní poruchou)

3. Smíšená demence (MIX)

Zahrnuje změny cévního původu a známky AD (většinou difuzní nehomogenita s maximem hypoperfuze mediálních partií temporálně až temporo-parietálně)

4. Jiné (J) – nazapadají do předchozích

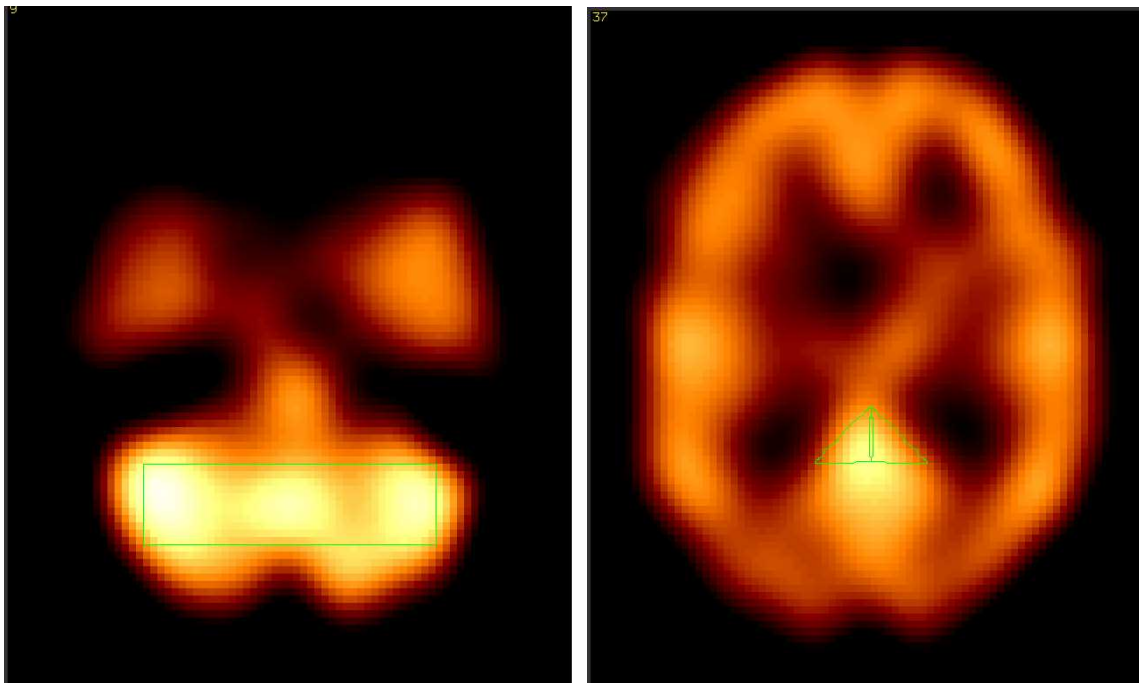
5. Normální (N)

B

K posouzení perfuzních změn v oblasti gyrus cinguli posterior bylo vybráno 10 pacientů s AD (8 žen, 2 muži), průměrného věku 73let (58-83) , 7 pacientů s MCI (4 ženy, 3 muži), průměrného věku 79let (58-85) a skupina normálů v počtu 6 pacientů, průměrného věku 73let (61-83) (bez abnormit na SPECT a MMSE v normě).

Na transversálních řezech standardizovaných do Talairachova atlasu byly manuálně vykresleny oblasti zájmu - ROI (Region of Interest), zahrnující gyrus cinguli posterior l.sin, l.dx a mozečkové hemisféry jako referenci.

Bylo stanoveno celkové prokrvení gyru cinguli posterior. Tyto hodnoty byly vyjádřeny v procentech prokrvení mozečku a vyneseny do grafu.



Obr.1 Transversální řezy s vyznačenými ROI z mozečku a g. cinguli posterior

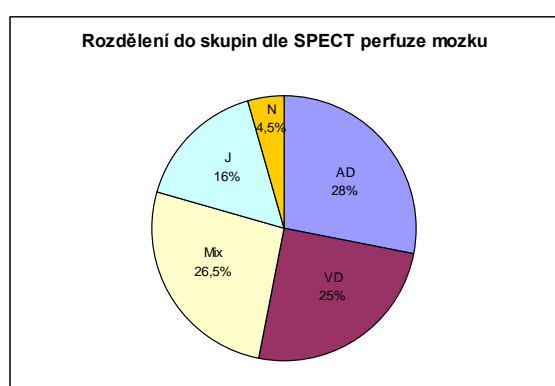
VÝSLEDKY

A

Rozdělení do skupin dle SPECT perfúze mozku

1. AD - 19 pacientů (10ž,9m) - 28%
2. VD - 17 pacientů (7ž,10m) - 25%
3. MIX - 18 pacientů(13ž,5m) - 26,5%
4. J - 11 pacientů (6ž,5m) - 16%
5. N - 3 pacienti (2ž,1m) - 4,5%

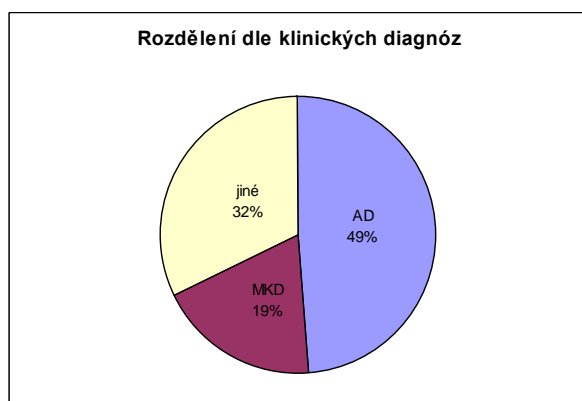
Graf 1:



Rozdělení dle klinických diagnóz

- 33/68 klinicky pravděpodobná AD - 49%
13/68 s klinickou diagnózou MCI (MKD) -19%
22/68 s jinými chorobami – 32%

Graf 2:



Srovnání klinické diagnózy a SPECT (%)

33/68 s klinicky pravděpodobnou AD - dle SPECT

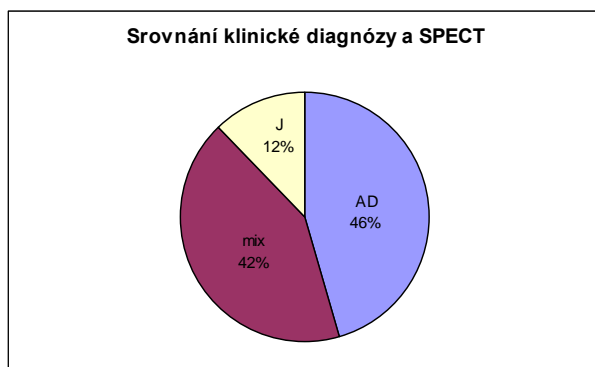
AD 15 - 46%

MIX 14 - 42%

celkem - 88%

J 4 - 12%

Graf 3:



13/68 s klinickou diagnózou MKD - na SPECT zjištěny vzorce všech 5 kategorií:

AD 5 (39%)

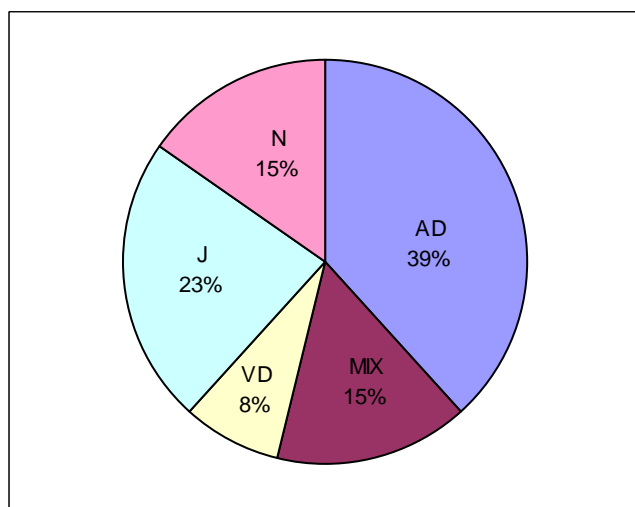
MIX 2 (15%)

VD 1 (8%)

J 3 (23%)

N 2 (15%)

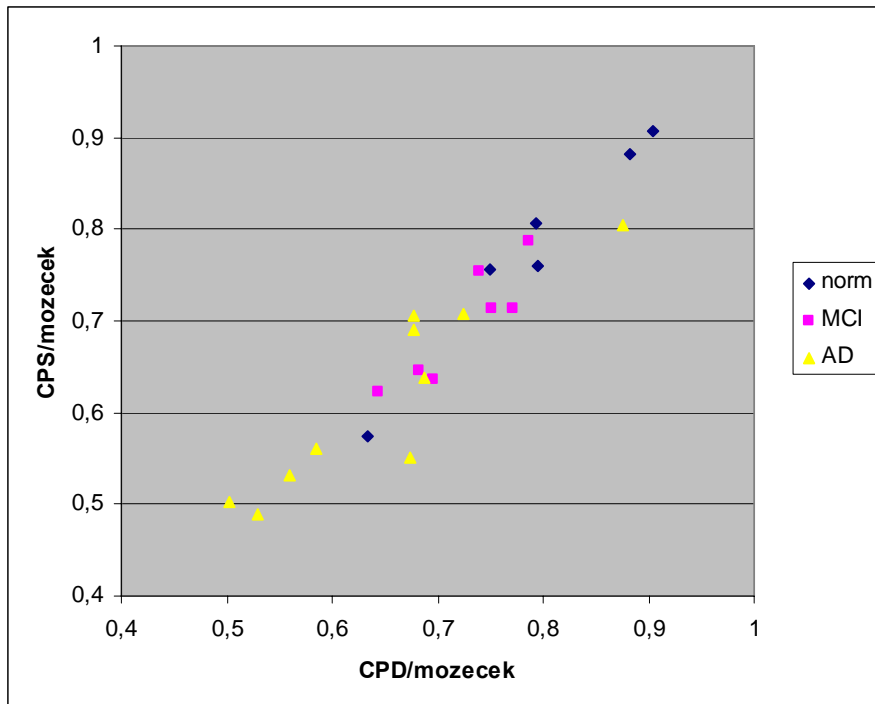
Graf 4:



B

Oblast gyrus cinguli posterior je nejméně perfundovaná u pacientů s AD, u jednoho pacienta hodnota zasahuje do oblasti normálů (mohlo jít o přechodnou stabilizaci ovlivněnou probíhající terapií). Naopak jeden pacient ze skupiny normálů (N) starší věkové kategorie se hodnotou dostal na úroveň hodnot u AD. Jednalo se pacienta 83letého. Skupina pacientů s MCI se hodnotami perfúze pohybuje většinou mezi oběma vyhraněnými skupinami AD a N.

Graf 5: Na ose X je procentuální prokrvení gyrus cinguli vpravo, na ose Y gyrus cinguli vlevo. Perfúze gyrus cinguli posterior byla vyjádřena v procentech prokrvení mozečku pravá vs.levá strana.



DISKUSE

V normálně fungujícím mozku je vysoký stupeň aktivity v kůře všech laloků a v oblasti podkorové šedi - v thalamu a bazálních gangliích. Nejvýraznější průtok vykazuje oblast mozečku a zrakové kůry okcipitálních laloků. Nižší aktivita radiofarmaka je zaznamenána z oblastí mozkových komor a bílé hmoty hemisfér mezi kůrou a bazálními ganglii. Při fyziologickém stárnutí mozku nastává povšechný pokles mozkového prokrvení a metabolismu především ve frontálních lalocích, méně v temporálních a parietálních. Nedochází k žádným významnějším změnám v podkorové šedi, ve zrakové kůře ani v mozečku (12).

Hlavní nevýhodou při SPECT vyšetření je nemožnost vyjádřit úroveň rCBF v absolutních hodnotách. Průtok sledované oblasti se obvykle porovná s referenčním regionem. Aktivita radiofarmaka v posuzované části mozku se vztahuje k aktivitě např. mozečku a korespondující oblasti v druhé hemisféře (10). Metoda může být hodnocena jednak vizuálně, jednak semikvantitativně. Při interpretaci zjištěných výsledků je však nutno mít na zřeteli, že až pětina klinicky asymptomatických jedinců má perfúzní defekty v mozku. Navíc existují přirozené variace v prokrvení mozečku (13, 12).

Diagnostická kritéria vyžadují pomalu postupující poruchu kognitivních funkcí s výrazným postižením paměti u pacientů mezi 40 a 90 lety věku bez jiné identifikovatelné příčiny demence (13). Výsledky SPECT vyšetření mozku korelují s tíží demence (14) a s neuropatologickými změnami (10).

Dříve rozlišované pojmy senilní a presenilní demence se nověji i v souladu s Mezinárodní klasifikací nemocí MKN-10 označují společným názvem **demence Alzheimerova typu (DAT)**.

Typickým nálezem u pacientů s AD je oboustranné snížení krevního průtoku v obou temporálních lalocích, zejména hypoperfúze v oblasti hipokampu a parietálních lalocích (9, 15, 16, 17, 18). U většiny postižených (asi 70-80 %) je tento výpadek symetrický. Pacienti s poruchou paměti a oboustranným temporo-parietálním snížením perfúze mají AD s asi 80 % pravděpodobností. Snížení průtoku krve v těchto oblastech odpovídá i obrazu sníženého metabolismu při vyšetření PET. Stupeň demence je tedy úměrný stupni snížení metabolismu glukózy. Regionální abnormality mohou být semikvantitativně vyjádřeny, což může pomoci v diferenciální diagnostice demencí a sledování jejich vývoje. (2,3) Námí zjištěná míra shody klinické diagnózy AD se závěry SPECT mozku byla překvapivě v 88%, i když u poloviny z nich byl zjištěn nález smíšené demence (AD a VD).

Je však nutno podotknout, že **tento nález není specifický** a může být přítomen i u některých vzácnějších onemocnění. Takovým případem může být mozkové krvácení u těžké amyloidní angiopatie nebo mitochondriální encefalomyopatie (MELAS), ischemie postihující oba parietální laloky nebo některé případy pokročilé Parkinsonovy choroby s demencí (13, 10, 17, 19).

Asymetrické postižení temporo-parietální oblasti není časté a vyskytuje se asi u 20 % pacientů trpících AD, zejména v časně fázi onemocnění (16).

S postupným prohlubováním demence se k temporo-parietálnímu poklesu prokrvení navíc přidává snížení perfúze i v čelních lalocích (9, 20, 17, 18). Pacient s poruchou paměti při výhradně frontálních změnách ve SPECT obraze má AD jen s asi 40 % pravděpodobností (13).

SPECT zastihne i v pokročilejších stádiích AD ostrůvky zachované perfúze, které nápadně kontrastují se sníženou aktivitou postižených částí mozku. Dlouhodobě totiž

přetrvávají normální perfúzní poměry v rozsáhlých oblastech primární senzomotorické kůry, zrakové kůry, bazálních ganglií, talamu i mozečku (10, 15).

Relativně novou klinicko-patologickou jednotkou na pomezí demencí a extrapyramidových onemocnění je nemoc s **Lewyho tělísky**. Od AD se odlišuje parkinsonským syndromem, výskytem časných zrakových nebo sluchových halucinací a výrazným kolísáním kognitivních funkcí v krátkých časových intervalech (21). Představuje zhruba 15 % všech pacientů s demencí. Defebvre (Defebvre et al., 1999) upozornili na výrazně rozdílná perfúzní schémata u nemocných s DAT a Lewy body disease (LBD). Ischii a spolupracovníci (Ischii et al., 1999) poukázali na snížení perfúze v okcipitální kůře a relativně dobře zachovanou perfúzi střední temporální kůry, které toto onemocnění odlišují od DAT. (3)

Celkem 15-30% všech demencí u pacientů nad 65 let je vaskulárního původu. Vznikají následkem rozsáhlého nebo vícečetného ischemického, hemoragického nebo hypoxického poškození mozku. Nejčastější - **multiinfarktová forma** - probíhá skokovým zhoršováním demence i ložiskových neurologických projevů u pacientů s anamnézou opakovaných drobných iktů. Plynulá progrese onemocnění je podstatně méně častá. Deficity kognitivních funkcí jsou rozloženy nerovnoměrně, některé složky jsou výrazně postiženy, jiné zůstávají naopak relativně uchovány. Pravidelně je přidružena hypertenze, někdy i diabetes mellitus nebo hyperlipidémie.

Na SPECTu se zachytí defekty perfúze, které jsou vícečetné, oboustranné, většinou asymetrické a náhodně roztroušené. Zhoršeným prokrvením trpí převážně mozková kůra, ale často jsou postiženy i podkorové struktury včetně bazálních ganglií (14, 15, 17).

Stanovení cerebro - vaskulární rezervy k odlišení Alzheimerovy a vaskulární demence

Značný problém činí současný výskyt demence vaskulární s Alzheimerovou. I proto je jejich odlišení vzhledem k překrývání SPECT vzorců prokrvení mozku obtížné (10). Jeho výtěžnost lze zvýšit vyšetřením funkční zdatnosti mozkového cévního řečiště vazodilatačním testem (15). Jedná se o zobrazení mozkové perfúze za bazálního a farmakologicky ovlivněného stavu. Vazodilatační test se jeví jako poměrně užitečný postup k odlišení Alzheimerovy a vaskulární demence, když je vzorec jediného SPECT vyšetření nejednoznačný (10).

Frontotemporální demence je nově koncipovanou skupinou onemocnění, která obsahuje řadu vzácných syndromů, jako je primární progresivní afázie, demence při onemocnění motorického neuronu nebo kortikobazální degenerace (22). Patrně nejznámějším zástupcem této skupiny je **Pickova choroba**, pojmenovaná po význačném pražském psychiatrovi Arnoldu Pickovi. Jedná se o pomalu progredující poruchu především osobnostních rysů a chování. Příznačné je časně narušení sociálních vztahů, naopak poruchy paměti nastupují později (18). Prostorová orientace a další funkce parietálních laloků rovněž zůstávají dlouho zachovány.

SPECT prokazuje u těchto pacientů **oboustrannou hypoperfúzi ve frontálních a temporálních lalocích** (23,9,24). Hlavním rozdílem oproti Alzheimerově demenci jsou chybějící perfúzní změny v parietálním laloku (13).

Demence při poruchách hybnosti je jedním z hlavních projevů u Huntingtonovy nemoci a bývá častá i v pokročilých stádiích Parkinsonovy choroby. SPECT u těchto pacientů nemá zvláštní diagnostický význam. Obě onemocnění lze s velkou mírou přesnosti rozpoznat klinicky. U Parkinsonovy choroby vyšetření vykazuje obvykle nespecifický obraz od normálního nálezu přes mírné postižení celé mozkové kůry až po oboustranné zadní parietální defekty podobně jako u AD (13, 10, 16). U Huntingtonovy choroby

dochází již v časně fázi ke snížení perfúze v bazálních gangliích, zejména v nucleus caudatus, a přitom ještě nejsou přítomny známky atrofie na MR nebo CT mozku. Tento nález je obzvláště užitečný u pacientů s nevyhraněným klinickým nálezem, jako např. velmi mírná rigidita nebo chorea doprovázející poruchu kognitivních funkcí (10, 16, 19).

V čem spočívá hlavní diagnostický přínos SPECTu?

Nejvyšší rozlišovací schopnost má SPECT mozku při odlišení AD od VD nebo frontotemporální. Naopak toto vyšetření bude málo přínosné, pokud váháme mezi nemocí s Lewyho tělisky a AD. Podobně SPECT většinou nepostihne rozdíl mezi vaskulární a frontotemporální demencí (25).

Jaké jsou stěžejní rozdíly mezi SPECT obrazem u vaskulární demence a Alzheimerovy choroby?

U VD se postižení nevyhýbá primární senzomotorické kůře. Rovněž podkorové defekty v bazálních gangliích nejsou výjimkou vzhledem k roztroušenosti vícečetných iktů. Naopak u AD zůstává motorická a senzitivní kůra a bazální ganglia ušetřeny (*viz příloha č.4*). Senzitivita a specifita SPECT mozku v odlišení demence vaskulární od Alzheimerovy může být až 80 % (13).

Jaký je význam SPECTu u pacienta s demencí?

Van Gool se spolupracovníky v roce 1995 (van Gool et al., 1995) prokázali pro temporoparietální hypoperfuzi ve své sestavě nemocných s AD jen nízkou senzitivitu 43 % při 89 % specifitě. Novější práce Scheltense (Scheltens et al., 1997) a Bergmana (Bergman et al., 1997) považují senzitivitu i specifitu SPECT pro diagnózu DAT za příliš nízkou, aby se metoda sama mohla stát robustním diagnostickým nástrojem pro diferenciální diagnostiku demencí, i když i v poslední době se objevují práce hodnotící metodu podstatně příznivěji (Jobst et al., 1997; Talbot et al., 1998; van Dyck et al., 1996). (3)

SPECT mozku je vyšetření, které má své místo v diferenciální diagnostice demence a lze ho užít rovněž ke sledování tíže a průběhu choroby. Vzhledem k omezené výpovědní hodnotě je však třeba tuto metodu indikovat uvážlivě a selektivně. Základem zůstává klinická diagnóza a SPECT vyšetření přispěje do diagnostické mozaiky jen drobným kamínkem. (2)

Řada studií se již zabývala známkami hypoperfúze a atrofie gyrus cynguli posterior u pacientů s AD. Fox a spol. za použití MR zjistili, že u jedinců s genovou zátěží se objevuje atrofie v oblasti gyrus cinguli posterior již roky před počátkem demence. (26) Několik studií prokázalo snížený metabolismus gyrus cynguli posterior v preklinických stadiích demence, i po korekci atrofie v této oblasti (27). Huang a kol. našli hypoperfuzi v gyrus cinguli posterior jako první známku přechodu MCI do AD (4)

V této studii jsme se přesvědčili o možné správnosti těchto hypotéz. Bude však nutné dále pokračovat výzkumem větší skupiny pacientů pro dosažení statistické významnosti našich výsledků.

ZÁVĚR

Míra shody klinicky pravděpodobné Alzheimerovy demence se závěry SPECT mozku je v 88%, u poloviny z nich byl přítomen nález smíšené demence .

Heterogenní vzorce všech 5 kategorií mozkové perfúze odpovídají smíšené populaci jedinců s klinickou diagnózou mírného kognitivního deficitu a jejich význam bude možné zhodnotit až s delším časovým odstupem.

Známka hypoperfúze v oblasti gyrus cinguli posterior u pacientů s mírným kognitivním deficitem by mohla být slibným ukazatelem pro časnou detekci Alzheimerovy demence v heterogenní skupině těchto pacientů. Údaj nelze brát za zcela signifikantní vzhledem k dosud zpracovanému malému počtu pacientů. Tuto problematiku bude potřeba rozpracovat na rozsáhlejší souboru pacientů a v dalších rovinách tomografických řezů.

Příloha č.1: Mini-Mental State Examination

Mini-Mental State Examination	
Za každou správně odpovězenou otázku se dává 1 bod.	
A. Orientace	
1. v čase	
Kolikátého je dnes? Který je nyní měsíc? Který je rok? Který je den v týdnu (název)? Které je roční období?	
2. v místě	
Ve kterém jsme státu? Ve které části státu (ve které zemi) jsme? V kterém jsme městě (obci)? Můžete mi říct jméno nemocnice (zdravotního zařízení), ve kterém jsme? V kterém jsme poschodí?	
B. Bezprostřední vybavení	
Opakujte a zapamatujte si slova:	
Jablko Stůl Koruna	
(Za každé zapamatované slovo je 1 bod. Aby mohla být trojice vybavena později, lze ji až pětkrát opakovat. Počet opakování se u každého slova zakroužkuje: 1 2 3 4 5)	
C. Pozornost a počítání	
Odečítejte od čísla 100 číslo 7.(Provádí se pět po sobě jdoucích odečtů).	
D. Vybavení	
Vybavte si 3 dříve sdělená slova: jablko, stůl, koruna	
E. Řeč	
1. pojmenování předmětů	
Hodinky Tužka	
2. opakování	
Opakujte po mně následující větu: „Žádné kdyby, nebo, ale“.	
3. třístupňový příkaz	
Subjektu je podán arch papíru s příkazem: Vezměte papír do pravé ruky. Přeložte ho na polovinu. Položte ho na stůl	
4. čtení	
Subjektu je podán arch papíru, na kterém je napsáno „Zavřete oči“. Subjekt je vyzván, aby napsal přečetl a udělal, co je napsáno. Skóruje se jako 1, když zavře oči.	
5. psaní	
Subjekt je vyzván, aby napsal jakoukoli větu. Věta musí mít podmět a přísudek, musí být smysluplná. Správná gramatika není nezbytná.	
6. kopírování	
Subjekt má co nejpřesněji podle předlohy okopírovat obrázek 2 protínajících se shodných pětiúhelníků. Je třeba, aby bylo zachováno všech 10 úhlů obrazců a 2 úhly se musí protínat. Roztřesení a pootočení obrázku není chyba.	
Celkový skóre je maximálně 30 bodů	

Příloha č.2: HACH

Hachinskiho ischemický skór (HACH)	
Příznak	body
náhlý začátek	2
deteriorace ve skocích	1
fluktuující průběh	2
noční zmatenosti	1
Relativně zachovalá osobnost	1
Deprese	1
somatické stížnosti	1
emoční labilita	1
hypertenze v anamnéze	1
cévní mozková příhoda v anamnéze	2
arterioskleróza přítomná mimo CNS	1
fokální neurologické příznaky	2
ložiskový reflexologický nález	2

Příloha č.3: Kritéria National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer’s Disease and Related Disorders Associations (NINCDS – ADRDA) pro pravděpodobnou Alzheimerovu chorobu

A. Diagnostická kritéria

Všechny otázky musí mít odpověď ANO.

1. Byla klinickým vyšetřením stanovena demence?
2. Má pacient deficit ve dvou nebo více oblastech kognitivních funkcí nebo plynule progredující těžký defekt kognice?
3. Má pacient progredující horšení paměti a jiných kognitivních funkcí?
4. Je nepřítomna porucha vědomí (deliria)?
5. Byl začátek demence ve věku 40-90 let?
6. Je nepřítomno systémové onemocnění, nebo jiné onemocnění mozku, které přímo nebo nepřímo může zodpovídat za progredující deficit paměti a kognice?

B. Podpůrná kritéria

Odpovědi typu ANO podporují pravděpodobnou Alzheimerovu chorobu, odpovědi typu NE ji však nevylučují:

1. Má pacient progredující deterioraci specifických kognitivních funkcí, jako jsou řeč (afázie), motorické dovednosti (apraxie) a percepce (agnozie)?
2. Má poruchu aktivit denního života a chování?
3. Vyskytla se v pokrevním příbuzenstvu pacienta podobná porucha, obzvláště neuropatologicky ověřená (familiární výskyt)?
4. Bylo u pacienta provedeno vyšetření mozkomíšního moku standardními technikami s normálním výsledkem?
5. Má pacient normální EEG záznam, nebo nespecifické změny, jako je např. zvýšený výskyt pomalých vln?
6. Má pacient prokázanou mozkovou atrofií počítačovou tomografií nebo nukleární magnetickou rezonancí, s průkazem progresu při opakovaných vyšetřeních?

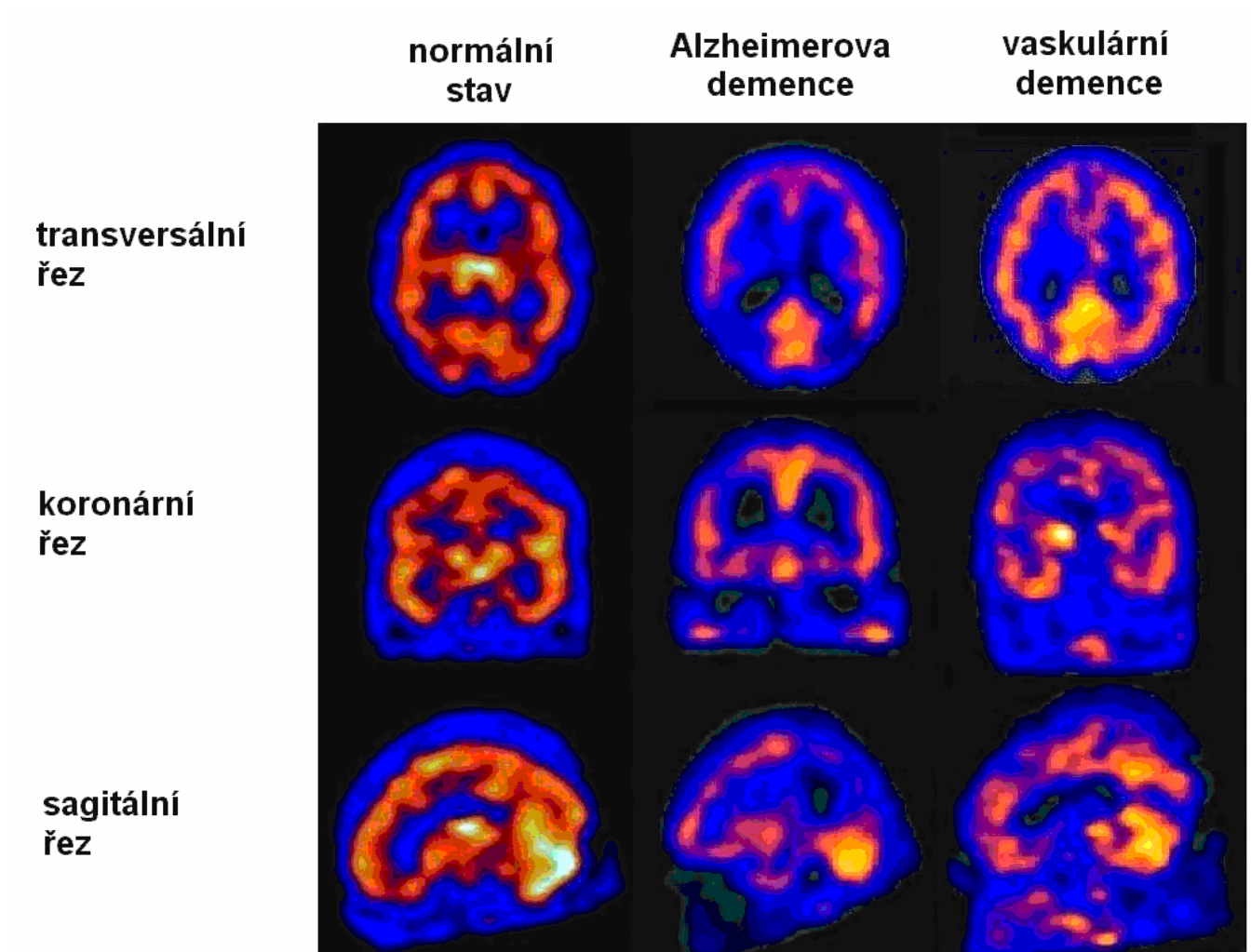
Následující okolnosti jsou konzistentní s diagnózou pravděpodobné Alzheimerovy choroby po vyloučení jiných příčin demence:

1. Má pacient v průběhu progresu demence období plató?
2. Má pacient přidružené symptomy deprese, insomnie, inkontinence, bludů, halucinací, iluzí, katastrofických verbálních, emočních nebo tělesných zhoršení, sexuálních poruch nebo úbytku na váze?
3. Má pacient jiné neurologické abnormality, zvláště u pokročilého onemocnění, včetně motorických příznaků, jako je zesílení svalového tonu, myoklonus nebo poruchy chůze?
4. Má pacient v pokročilém stadiu choroby epileptické záchvaty?
5. Má pacient normální CT nebo MRI obraz vzhledem k věku?
6. Má pacient výkyvy v počátku, průběhu a klinickém obrazu demence?
7. Má pacient jiné systémové nebo mozkové onemocnění, které by mohlo způsobit demenci, ale které není pokládáno za příčinu pacientovy demence?

Následující okolnosti činí diagnózu pravděpodobné Alzheimerovy choroby nejistou nebo nepravděpodobnou (odpovědi NE svědčí pro pravděpodobnou Alzheimerovu chorobu):

1. Byl začátek demence rychlý, apoplektický?
2. Jsou přítomny fokální neurologické nálezy časně na začátku choroby?
3. Vyskytly se záchvaty nebo poruchy chůze na počátku nebo velmi brzy v průběhu choroby?

Příloha č.4: Charakteristické změny při SPECT



Obr.č.1: Charakteristické změny při SPECT vyšetření mozku na řezech ve třech rovinách u demence Alzheimerova typu (snížení kortikální aktivity v parietální oblasti oboustranně, výrazněji vpravo, bez postižení subkortikálních struktur) a u vaskulární demence – formy multiinfarktové (vícečetná ložiska snížené kortikální aktivity oboustranně, nerovnoměrně rozložené, s asymetrickým postižením subkortikálních struktur)

LITERATURA

- (1) Topinková, Eva; Jak správně a včas diagnostikovat demence – manuál pro klinickou praxi; UCB Pharma, s.r.o., Praha 1999
- (2) Bartoš, A., Rusina, R., Lang, O., Píchová, R., Tošnerová, T.; Demence v obraze SPECT vyšetření mozku; Praktický lékař 80, 2000, č. 11
- (3) Kupka, K., Urbánek, J., Jiráček, R., Obenberger, J., Zvára, K.; Alzheimerova choroba v nálezech funkčních zobrazovacích metod; Psychiatrie 3, 2000
- (4) Hang, C., Wahlund, L.O., Svensson, L., Winblad, B., Julin, P.; Cingulate cortex hypoperfusion predicts Alzheimer's disease in mild cognitive impairment; BMC Neurol. 2002 Sep 12; 2:9.
- (5) Bakos, K. a kol.; Nukleární medicína; SPES Trutnov, 1994
- (6) Jiráček, R., Koukolík, F.; Demence-neurobiologie, klinický obraz, terapie; Galén, Praha 2004, s. 81-105-
- (7) Höschl, C., Libiger, J., Švestka, J.; Psychiatrie, TIGIS 2004
- (8) <http://strokecenter.org/trials/scales/ninds-aien.html>
- (9) Ichimiya, A. : Functional and structural brain imagings in dementia. Psychiatry and Clinical Neurosciences 52 (Suppl.), 1998, s. S223-S225.-
- (10) Masdeu, J.C., Brass, L.M., Holman, B.L., Kushner, M.J. : Brain single-photon emission computed tomography. Neurology 44, 1994, č. 10, s. 1970-1977
- (11) Benson, D.F. : Neuroimaging and dementia. Neurol Clin 4, 1986, č. 2, s. 341-53.-
- (12) Obenberger, J. : Diagnostika demencí pomocí zobrazovacích a elektrofyziologických metod. In : Jiráček, R. a kol. Demence. Maxdorf 1999, Praha, s. 51-56.-
- (13) Newberg, A.B., Alavi A. : Functional neuroimaging in the differential diagnosis of dementia. In Fazekas F., Schmidt R., Alavi A. (eds.): Neuroimaging of Normal Aging and Uncommon causes of Dementia. ICG Publications 1998, Dordrecht, s. 201-223.-
- (14) Jagust, W.J., Johnson, K.A., Holman, B.L. : SPECT perfusion imaging in the diagnosis of dementia. J Neuroimaging 5, 1995, suppl 1, s. S45-S52.-
- (15) Pávics, L., Grünwald, F., Reichmann, K. et al. : Regional cerebral blood flow single - photon emission tomography with ^{99m}Tc-HMPAO and the acetazolamide test in the evaluation of vascular and Alzheimer's dementia. Eur J Nucl Med 26, 1999, s. 239-245.-
- (16) Ryding, E. : SPECT measurements of brain function in dementia; a review. Acta Neurol Scand Suppl 94, 1996, č. 168, s. 54-58.-
- (17) Small, G.W. : Differential diagnosis and early detection of dementia. Am J Geriatr Psychiatry 6, 1998, s. 26-33.-
- (18) Tien, R.D., Felsberg, G.J., Ferris, N.J., Osumi, A.K. : The dementias : correlation of clinical features, pathophysiology, and neuroradiology. AJR 161, 1993, s. 245-255.-
- (19) The Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology : Assessment of brain SPECT. Neurology 46, 1996, s. 278-285.-
- (20) Reisberg, B., Burns, A., Brodaty, H. et al. : Diagnosis of Alzheimer's disease. Report of an international psychogeriatric association special meeting work group under the cosponsorship of Alzheimer's Disease International, the European Federation of Neurological Societies, the World Health Organization, and the World psychiatric association. International Psychogeriatrics 8 (suppl. 1), 1997, s. 11-38.-
- (21) Koukolík, F. : Diferenciální diagnóza Alzheimerovy nemoci jako diferenciální diagnóza syndromu demence. In : Koukolík F, Jiráček R : Alzheimerova nemoc a další demence. Grada Publishing 1998, Praha, s. 199-201.-
- (22) Davis, P.C., Mirra, S.S., Alazraki N. : The brain in older persons with and without dementia: Findings on MR, PET, and SPECT images. Am J Roentgenol 162, 1994, č. 6, s. 1267-1278.-

- (23) Jagust, W.J. : Functional imaging in dementia: An overview. *J Clin Psychiatry* 55, 1994, č. 11, suppl., s. S5-S11.-
- (24) Talbot, P.R., Lloyd, J.J., Snowden, J.S. et al. : A clinical role for 99mTc-HMPAO SPECT in the investigation of dementia ? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64, 1998, s. 306-313.-
- (25) Růžička, E., *Diferenciální diagnostika a léčba demencí: příručka pro praxi*; Praha: Galén 2003
- (26) Fox NC, Crum WR, Scahill RI, Stevens JM, Janssen JC, Rossor MN. Imaging of onset and progression of Alzheimer's disease with voxel-compression mapping of serial magnetic resonance images. *Lancet*. 2001;**358**:201–205
- (27) Reiman EM, Caselli RJ, Yun LS, Chen K, Bandy D, Minoshima S, Thibodeau SN, Osborne D. Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon 4 allele for apolipoprotein E. *N Engl J Med*. 1996;**334**:752–758
- (28) Matsuda, H.: Cerebral blood flow and metabolic abnormalities in Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med*. 2001 Apr; 15(2):85-92
- (29) Hirao K, Ohniski T, Matsuda H, Nemoto K, Hirata Y, Yamashita F, Asada T, Iwamoto T.: Functional interactions between enthorinal cortex and posterior cingulate cortex et the very early stage of Alzheimer's disease using brain perfusion single-photon emission computed tomography. *Nucl Med Commun*. 2006 Feb;27(2): 151-6.