

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA NEURODEGENERATIVNÍCH CHOROB DOPROVÁZENÝCH DEMENCÍ

doc. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.

1. neurologická klinika Lékařské fakulty Masarykovy Univerzity,
Fakultní nemocnice u sv. Anny Brno

Neurodegenerativní onemocnění, ač mnohdy významně odlišná klinicky, sdílí společný patofyziologický podklad. Příčinou neurodegenerace, tj. zániku neuronů, je apoptóza. Mechanismus, jakým apoptóza začíná, zatím úplně objasněn není, ale soudí se, že „startovacích momentů“ může být více druhů, v závislosti na druhu nozologické jednotky.

Řada neurodegenerativních onemocnění se kromě motorické, senzitivní a vegetativní symptomatologie manifestuje také demencí, a to jak kortikálního, tak i subkortikálního nebo smíšeného typu. Důkladná diferenciální diagnóza nabyta na důležitosti v poslední době, kdy jsou některé demence relativně úspěšně léčitelné za pomoci nových preparátů. Dále je nezbytné odlišit nemoci, které s sebou nesou genetické riziko pro další generace. Je nutno také odlišit nemoci, kde deprese bývá častější než demence a může ji často i napodobovat. Prakticky nejdůležitější je asi diferenciální diagnostika parkinsonských syndromů doprovázených demencí, což je v oblasti neurodegenerace jedna z nejčastějších kombinací, kterou se může manifestovat Parkinsonova nemoc, tzv. parkinson-plus syndromy, ale i demence s Lewyho tělísky, Alzheimerova nemoc a dokonce i nemoc Huntingtonova.

Klíčová slova: neurodegenerativní onemocnění, demence, diferenciální diagnóza.

DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF NEURODEGENERATIVE DISEASES ACCOMPANIED BY DEMENTIA

Neurodegenerative diseases share common pathophysiological ground, although being frequently markedly different. The cause of neurodegeneration, i. e. death of neurons, is an apoptosis. Mechanism, which starts apoptosis, is still not fully discovered, but it is assumed there are more „starting moments“ possible according to a type of disease. Besides motoric, sensitive and vegetative symptoms many neurodegenerative diseases present by dementia too, either cortical or subcortical origin or both. Thorough differential diagnostics obtained more importance recently, since some kinds of dementia can be treated successfully with now drugs. Disease with genetic risks for future generations must also be distinguished. Disease with depression found more often than dementia should be differentiated, since depression can simulate it. Practically, a differential diagnostics of parkinsonic syndromes with dementia is the most important, because it is one of the most common combinations in presentation of Parkinson's disease, so called parkinson-plus syndromes, dementia with Lewy's corpuscles, Alzheimer disease or even Huntington disease.

Key word: neurodegenerative disease, dementia, differential diagnostics.

Neurodegenerativní onemocnění jsou charakterizována na pozvolným (jen zcela výjimečně rychlým) úbytkem neuronů v mozku nebo v míše, přičemž neurony zanikají na základě apoptózy a jsou nahrazovány glií. Neurodegenerativní onemocnění jsou heterogenní skupinou neurologických chorob, které někteří na základě ultrastrukturálních výzkumů rozdělují do čtyř skupin podle charakteru neuronálních inkluzí:

1. tauopatie, charakterizované přítomností patologických tau-proteinů
2. alfa-synukleiniopatie, charakterizované přítomností patologického alfa-synukleinu
3. polyglutaminové nemoci, kde jsou inkluze složeny z polyglutaminu
4. ubiquitinopatie, kdy jsou inkluze složeny převážně z ubiquitinu (30, 32).

Řada neurodegenerativních onemocnění se kromě motorických, senzitivních, sensorických, symbolických a vegetativních příznaků projevuje i poruchami kognitivními a demencí. Vzhledem k relativně nové skutečnosti určité léčitelnosti demence u některých onemocnění řazených do této skupiny nabyta v posledních letech diferenciální diagnostika u těchto nemocí významně na důležitosti. Je nut-

no říci, že výtěžnost běžných paraklinických vyšetření je zde zatím malá, a že do značné míry je potřeba spoléhat na důkladnou znalost symptomatologie neurologické, výsledků neuropsychologických vyšetření a průběhu nemoci.

Kromě vzácných jednotek, kdy demence doprovází například mozečkovou symptomatologii, jako jsou spinoce-rebellární ataxie (SCA2 a SCA7), nebo symptomatologii mišní (amyotrofická laterální skleróza, Friedreichova ataxie) je nejčastějším syndromovým komplexem, kterým se častější neurodegenerativní onemocnění projevují, kombinace parkinsonského syndromu a demence. Takto se mohou manifestovat nejen Parkinsonova nemoc, ale i progresivní supranukleární paralýza, kortikobazální degenerace, Huntingtonova choroba, posttraumatický parkinsonismus, Alzheimerova choroba, demence s Lewyho tělísky, frontotemporální demence. Projevují se tak i vzácná endemická onemocnění, která slouží jako model neurodegenerace: guamský komplex a guadeloupský parkinsonismus.

Parkinsonova nemoc

Převážně sporadické onemocnění, s incidencí 1: 10 000, která se však mění na incidenci 1: 1 000, je-li brána v potaz populace starší 65 let. Popsána byla opakovaně i familiární agregace nemoci a autozomálně dominantní Parkinsono-

va nemoc (26). Základní trias symptomů obsahuje bradykinézu (hypokinézu), rigiditu a třes, většinou je udáván kladového charakteru, ale typicky je i posturální. Kromě této základní triady většina pacientů trpí kognitivními poruchami, demencí, depresí a nejméně u 50 % pacientů se vyvine tzv. posturální instabilita. Bradykinéza a rigidita dohromady vytvářejí charakteristickou poruchu chůze – pomalou, šouravou chůzi malými krůčky, s obtížným otáčením se na místě a chyběním synkinéz HKK při chůzi. Kromě této poruchy chůze lze u většiny pacientů pozorovat poruchu iniciace chůze (tzv. „gait ignition disorder“), kdy pacient není schopen „nastartovat“ akt chůze, ale jakmile se mu to podaří, rozejde se již velmi dobře. Dále se u pacientů s Parkinsonovou nemocí vyskytuje tzv. „freezing“, fenomén do češtiny někdy převáděný jako „zamrznutí“. Jde o non-dopaminergní fenomén, tzn. na rozdíl od všech předchozích příznaků není ovlivnitelný léčbou L-DOPA nebo dopaminovými agonisty. Při freezingu pacient během relativně normální chůze „zamrzne“ a několik desítek sekund nebo několik minut není schopen znovu chůzi nastartovat. Predisponující k tomuto fenoménu jsou úzká místa na trati, jako např. veřejné dveře, průchod kolem kuchyňské linky apod.

Přítomnost demence u pacientů s Parkinsonovou nemocí byla po dlouhou dobu jen okrajově zmiňovaným fenoménem. Ještě před několika lety se uvádělo, že demencí může trpět zhruba 15–30 % pacientů s Parkinsonovou nemocí (1, 29). Poslední údaje jsou však zcela jiné, rozsáhlá epidemiologická studie ve Skandinávii zjistila, že po 8 letech průběhu choroby trpí demencí 78 % pacientů s Parkinsonovou nemocí (2). Tento údaj zajisté poněkud změní náhled na terapeutické priority u parkinsonských pacientů. Demence u Parkinsonovy nemoci je tradičně udávána jako smíšeného typu, přičemž iniciálně většinou dominují kognitivní a exekutivní dysfunkce. Patologický obraz u demenčních pacientů je poměrně typický, obohacen o Alzheimerovské neuritické změny (13). Demence pochopitelně komplikuje sebeobsluhu a péči o pacienta, kromě jiného tím, že demenční pacienti jsou mnohem více ohroženi náhlými, nečekanými pády, kterou mohou mít i fatální následky.

Progresivní supranukleární paralýza (PSP), Steele-Richardson-Olszewského nemoc

Sporadické onemocnění, u něhož familiární výskyt zatím nebyl prokázán. Etiologie choroby je také dosud neznámá. Patologicky je nacházena atrofie mesencefala a pontinálního tegmenta, dyskolorace v oblasti substantia nigra a jen nevýrazná atrofie kortexu ve frontopolární oblasti frontálních laloků (3, 6, 18). Mikroskopicky je PSP charakterizována přítomností tzv. neurofibrilárních klubek (NFT) se specifickými charakteristikami. Jsou globosního charakteru (na rozdíl od NFT u Alzheimerovy choroby), složeny z asi 15 nm dlouhých rovných filament. NFT jsou pravděpodobně vytvářeny z abnormálních bílkovinných formací, tzv. *tau-proteinů*. Mikrostruktura těchto *tau-proteinů* je pro PSP typická, navíc se – ve světle posledních výzkumů – zdá, že pomocí bližšího zkoumání ultrastruktury tau-pro-

teinů by bylo možno rozlišit určité podtypy PSP (24, 25). Kromě NFT je pro PSP charakteristický mikroskopický nálezní granulovakuolární degenerace neuronů, neuronálního úbytku a gliosy. U PSP je dopaminergní porucha postsynaptického charakteru, působená lézí striálních struktur. Nález maxima dopaminergního deficitu v oblasti nucleus caudatus je považován za důležitý morfologický podklad kognitivního deficitu, typického pro PSP.

Klinicky je PSP charakterizována parkinsonským syndromem s převahou axiální rigidity, posturální instabilitou s častými pády, okohybnými poruchami, kognitivním deficitem a demencí subkortikálního typu, s charakteristickým začátkem a průběhem, spolu s řadou dalších typických symptomů.

Parkinsonský syndrom u PSP je charakteristický akcentovanou rigiditou, bradykinézou, a téměř úplnou absencí třesu parkinsonského charakteru. Kromě popsaných parkinsonských symptomů je přítomna význačná posturální instabilita, která s progresí nemoci vede k častým pádům posturálního charakteru. Rigidita u PSP je akcentována zejména v oblasti axiálního svalstva. Posturální instabilita patří k velmi důležitým symptomům PSP. Objevuje se už v začátku choroby a s její progresí se její závažnost stupňuje. Pro PSP charakteristické okohybné poruchy nejsou *conditio sine qua non* této diagnózy. Mohou se vyvíjet nezávisle na ostatní symptomatologii a u řady pacientů progreduje ostatní, většinou parkinsonská symptomatologie tak rychle, že ukončí život pacienta komplikacemi dříve, než dojde k rozvoji zřetelné např. supranukleární obrny.

Kognitivní deficit s postupně vyvinutou demencí subkortikálního typu je dalším charakteristickým znakem PSP. V počátku onemocnění skutečně nelze poruchu nazvat demencí, neboť kritéria tohoto symptomu nesplňuje. Uvádí se, že po dobu prvních 2–3 let od objevení se příznaků existuje u pacientů skutečně pouze kognitivní deficit, který je přičítán spíše lézi frontálního kortexu než subkortikálnímu postižení. Tento fakt byl prokázán u pacientů v počátečních stádiích PSP řadou neuropsychologických testů, senzitivních k frontálním dysfunkcím, jako je např. plynulost řeči, rychlá výbavnost slov a výbavnost vykonaných úkolů. S progresí choroby se potom objevují další fenomény svědčící pro poruchu frontálních laloků, jako je imitační a utilizační chování a porucha pozornosti.

Kromě popsaného frontálního postižení se u pacientů s PSP pochopitelně objevují také poruchy, které svědčí pro subkortikální původ kognitivního deficitu a pozdější demence, jako jsou apatie, bradyfrenie, porucha exekutivních funkcí, porucha výbavnosti vykonaných úkolů a porucha výbavnosti abnormalit, spolu s poruchou prostorové orientace.

Vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET) může být výtečné v časně diagnóze PSP. Patrně nejvýznamnější je měření denzity dopaminových D2 receptorů ve striatu při použití značeného bromspiperonu, raclopridu nebo fluorodopy. Denzita D2 receptorů je u PSP významně snížena a toto snížení koreluje s progresí choroby a tíží parkinsonského syndromu pacienta.

Jako pomůcka při diferenciální diagnóze mohou sloužit diagnostická kritéria PSP vypracovaná v NINDS v Bethesda v USA a v NHNN na Queen Square v Londýně (19). Uvádí je tabulky 1, 2, 3 a 4. První z nich jsou tzv. upoutávky, tzv. symptomy, které by měly vzbudit podezření na diagnózu PSP. Další jsou tzv. „red flags“, tj. symptomy, jejichž přítomnost prakticky diagnózu PSP vylučuje. Další tabulky pak obsahují v současné době užívaná diagnostická kritéria PSP v klasickém třídění do tří stupňů (jistá, pravděpodobná a možná), poslední tabulka obsahuje symptomy, které podporují diagnózu PSP, i když nejsou diagnostickými kritérii.

Kortikobazální degenerace (CBDG)

CBDG je relativně vzácné neurodegenerativní onemocnění, poprvé popsáno Rebeizem v r. 1968 (27). Jeho vzácnost dokumentuje i Langův údaj z r. 2000 (15). Onemocnění je pro typický, téměř nezaměnitelný klinický obraz většinou správně diagnostikováno, o čemž svědčí i údaje Hughesovy z let 1992 a 2002 (8, 9). Je odhadováno, že přibližně 0,5 % pacientů s parkinsonskou symptomatologií ve vyšším věku trpí CBDG.

Patologický náález je pro CBDG charakteristický: kortikální degenerativní proces působí jednostrannou makroskopickou kortikální atrofií, subkortikálně je nacházen neuronální úbytkem spolu s neuronální achromasií a gliózou v oblasti pars compacta substantia nigra. Postižené neurony obsahují intraneuronální inkluze, které jsou tau-proteiny stejného haplotypu jako u PSP (7).

Tabulka 1. „Upoutávky“ – symptomy, které by měly vzbudit podezření na PSP

- časný rozvoj posturální instability s pády
- nepřítomná, špatná nebo postupně mizející odpověď na léčbu levodopou
- výrazné zpomalení rychlosti konjugovaného pohybu směrem dolů
- abnormality v pohybech očních víček
- snížená frekvence mrkání
- časně se objevující oktavost nebo palilalie
- „znamení potřísněné kravaty“, tj. společenské problémy při jídle (pohled dolů)
- přítomnost pyramidových jevů
- rigidita vyjádřená více na axiálním svalstvu než na končetinách
- retrocollis
- emoční inkontinence
- časný rozvoj zřetelného frontálního syndromu, motorické perseverace
- imitační a utilizační chování
- hluboké inspirační vzdechy objevující se bez zřetelného důvodu

Tabulka 2. Tzv. „red flags“ – symptomy, jejichž přítomnost by měla vzbudit pochybnosti o diagnóze PSP

- začátek ve věku nižším než 40 let
- afázie
- trvání choroby déle než 20 let
- demence kortikálního typu (velmi atypický druh demence u PSP)
- senzorické deficit kortikálního původu
- halucinace a iluze, které nejsou způsobeny terapií
- těžká ortostatická hypotenze s kolapsovými stavy
- jednostranné kontraktury na končetinách
- trvalá odpověď na léčbu levodopou a přítomnost dyskínéz navozených touto léčbou

CBDG je klinicky unikátní kombinací unilaterálního parkinsonského syndromu (nejvíce vyjádřeny jsou hypokinéza a rigidita) spolu s příznaky poruch kortikálních funkcí z hemisféry kontralaterální ke straně parkinsonské symptomatologie a progredující demencí.

Jako kortikální symptomatologie se tedy u pacientů s CBDG mohou vyskytnout hemihyestézie, hemianestézie, hemidysestézie, motorická apraxie, ideomotorická apraxie postižených končetin, alien hand, alexie, agrafie, agramatismus, amúsie apod, kortikální třes a kortikální myoklonus. Demence u CBDG bývá kortikálního typu, a progreduje poměrně rychle, po třech letech průběhu nemoci bývá demencí postižen každý pacient (20).

Huntingtonova nemoc

Huntingtonova nemoc (HD) někdy nazývaná ještě Huntingtonova chorea, je dědičné neurodegenerativní onemocnění přenášené autozomálně dominantním způsobem s redukovanou penetrancí.

Tabulka 3. Kritéria pro klinickou diagnózu PSP

1. Jistá PSP
histologický (bioptický nebo autoptický) průkaz změn typických pro PSP u pacienta s předchozí diagnózou pravděpodobné nebo možné PSP
2. Pravděpodobná PSP
A. Kritéria I. třídy
• postupně progredující charakter onemocnění • začátek ve věku vyšším než 40 let • porucha vertikálního konjugovaného pohledu (nahoru nebo dolů) spolu s významnou posturální instabilitou s pády během prvního roku od rozvoje symptomatologie
3. Možná PSP
A. Kritéria I. třídy
• postupně progredující charakter onemocnění • začátek ve věku vyšším než 40 let • a buď a) porucha vertikálního konjugovaného pohledu (nahoru nebo dolů) nebo b) zpomalení vertikálních sakkád v EOG spolu s významnou posturální instabilitou s pády během prvního roku od rozvoje symptomatologie.
Pro pravděpodobnou a možnou PSP společná:
B. Kritéria II. třídy – vylučující
• průběh choroby srovnatelný s encephalitis lethargica • „alien hand“ syndrom, kortikální senzorický deficit, fokální, frontální nebo temporoparietální atrofie v CT nebo MRI obraze • halucinace nebo iluze, které nebyly způsobeny dopaminergní léčbou • kortikální demence Alzheimerského typu (podle NINCDS – ADRDA kritérií) • významná cerebellární symptomatologie nebo nevysvětlená dysautonomie • zřejmá asymetrie parkinsonské symptomatologie • neuroradiologický průkaz relevantní strukturální abnormality • Whippleova choroba potvrzená polymerázovou řetězovou reakcí

Tabulka 4. Symptomy, podporující diagnózu PSP (které nejsou diagnostickými či vylučujícími kritérii)

- symetrická akinéza nebo rigidita, více proximální než distální
- retrocollis
- chybějící, špatná nebo mizející odpověď na léčbu levodopou
- časná dysartrie a dysfagie
- časná kognitivní porucha charakterizovaná nejméně dvěma z následujících příznaků: apatie, porucha abstrakce, zhoršená plynulost řeči, imitace, utilizace

Rozvoj choroby je způsoben genetickým defektem na krátkém raménku chromozomu 4, a to expanzí repetice CAG tripletů. Tato genetická abnormalita kóduje tvorbu abnormálního proteinu, tzv. huntingtinu, který je ukládán v cytoplasmě neuronů. Odhalení genetických charakteristik vedlo k zavedení průkazného DNA testu do diagnostiky choroby, čímž učinilo klinickou diferenciální diagnózu velmi jednoduchou.

Ve své typické podobě se HD manifestuje progredující demencí subkortikálního typu spolu s rozvojem extrapyramidových dyskínéz, mezi nimiž převládá chorea (odtud původní název onemocnění). Tento typický klinický obraz onemocnění bývá patrný většinou tehdy, manifestuje-li se choroba ve věku 40 a více let. V takovém případě je klinický obraz prakticky unikátní a diagnóza a diferenciální diagnóza choroby nečiní většinou žádné potíže. Poněkud jiná situace může nastat tehdy, manifestuje-li se choroba ve věku mladším, obvykle do čtvrtého decenia. HD se totiž může projevit jako tzv. Westfalova varianta, kdy v klinickém obraze dominuje parkinsonská symptomatologie – hypokinéza a rigidita. U takto postižených pacientů je nacházena hypokinéza (či bradykineza) jako iniciální příznak, který při zpočátku mírnějším stupni demence vede k diagnóze parkinsonismu. Teprve postupně se objevuje rigidita a progreduje demence. Diagnózu juvenilního parkinsonismu (neboť takto jsou většinou pacienti vedeni) zpochybní až manifestace dalších extrapyramidových dyskínéz, nejčastěji chorey, dystonie a velmi vzácně i myoklonu. Odpověď na dopaminergní stimulaci apomorfinem nebo levodopou ale může být po dlouhou dobu přítomna.

Posttraumatický parkinsonismus (PTP)

PTP je poněkud sporná nozologická jednotka, zejména s ohledem na nejnovější výzkumy ultrastrukturálních změn neuronů. MacDonald Critchley ve dvacátých letech ve svých přednáškách upozorňoval na změny osobnosti a na poruchy chůze u bývalých boxerů, syndrom byl o něco později označen jako dementia pugilistica. Po druhé světové válce bylo při úmrtích boxerů zjištěno, že mozková tkáň sportovců nese známky četných a poměrně výrazných traumat. K další popularizaci nemoci přispělo i to, že je jí těžce postižen bývalý světový šampion Muhammad Ali.

Patologicky je v mozcích boxerů, kteří za života trpěli tímto onemocněním, nacházena především četná glióza a význačná makroskopická atrofie mozku i mozečku, nejvýraznější v oblasti mozečkového kortexu. Kromě toho je častá degenerace substantia nigra, provázená granulovakuolárními změnami melaninových neuronů a jejich citelným úbytkem. Velmi časté jsou neurofibrilární změny v kortikálních neuronech. Naprosto zásadní však bylo zjištění, že v neuronech se nacházejí patologické tau-proteiny, velmi podobné jako u PSP a dalších tauopatií, což svědčí o komplexnější patofyziologii nemoci než je prostý následek opakovaných mikrotraumat (10).

Klinické projevy jsou celkem typické, u pacientů se vyvíjí dobře vyjádřený parkinsonský syndrom se všemi třemi

typickými atributy – třesem, bradykinézou a rigiditou. Nejvíce je vyjádřena bradykinéza a hned potom třes. Kromě parkinsonské symptomatologie je přítomna demence smíšeného charakteru, často doprovázená změnami osobnosti (trazuje se, že každý profesionální boxer se postupem doby stává paranoidním žárlivcem). Kromě těchto symptomů je nacházen neocerebellární a paleocerebellární syndrom a známky postižení kortikospinálních drah. Průběh nemoci je poměrně pomalý, může trvat desetiletí, než je pacient invalidizován. Účinná terapie v současné době neexistuje, lze pouze symptomaticky tlumit nejvíce obtěžující příznaky.

Alzheimerova nemoc (AD)

Alzheimerova choroba (AD) je onemocnění nervové soustavy, projevující se hlavně progredující demencí, které se vyskytuje ve dvou formách: jako sporadická Alzheimerova choroba (SAD) a familiární Alzheimerova choroba (FAD). U obou forem onemocnění jsou nacházeny tytéž patologické změny, formy se liší jen incidencí, dědičností a odlišností jsou někdy nalézány i v klinickém průběhu (14). Alzheimerova choroba se manifestuje demencí kortikálního typu. Patologickým substrátem onemocnění je difúzní mozková atrofie postihující kortex frontálních, temporálních a méně i parietálních laloků. Mikroskopicky se v mozku nemocných jedinců nacházejí tři základní změny: neuronální degenerace granulovakuolárního typu, neurofibrilární změny v neuronech a nadměrné množství senilních plak v mozkové kůře (jistě množství senilních plak stejného charakteru jako u AD obsahují mozky všech jedinců vyššího věku, kteří nejeví známky demence). Senilní plaky jsou tvořeny zvětšenými degenerativně změněnými zakončeními axonů, které jsou obklopeny vrstvou tvořenou abnormálním extracelulárním amyloidem. Tyto změny postihují mozek difúzně, nejvýrazněji však hippokampus a gyrus parahippocampalis. Nadměrný výsev senilních plak je patrně také změnou, která nejvíce determinuje klinický obraz onemocnění. Z tohoto faktu vychází teorie o dědičném výskytu AD jako projevu hereditární

Tabulka 5. Diagnostická kritéria „pravděpodobné“ a „možné“ DLBD

A. Základním symptomem pro diagnózu DLBD je progredující kognitivní porucha, která zřetelně interferuje se společenským nebo pracovním uplatněním. Porucha paměti nemusí být přítomna v počátku nemoci, ale stává se zřetelnou s její progresí.
B. Dva z následujících základních příznaků jsou nezbytné pro diagnózu pravděpodobné DLBD a jeden je nezbytný pro diagnózu možné DLBD:
1. fluktuace kognitivní poruchy
2. vizuální halucinace, typicky velmi dobře strukturované a detailní
3. motorická parkinsonská symptomatologie
C. Příznaky podporující diagnózu pravděpodobné nebo možné DLBD:
1. opakované pády bez zjevné příčiny
2. synkopy
3. transienční stavy poruchy vědomí
4. „neuroleptická senzitivita“
5. systematické bludy
6. halucinace jiné než vizuální

abnormální tvorby extracelulárního amyloidu u postižených jedinců.

Z hlediska neurodegenerativní nozologie jsou ve spojení s AD důležité dvě skutečnosti. První z nich je pravděpodobná existence varianty nemoci, u které se objevují Lewyho tělíska, druhou je možnost parkinsonské manifestace onemocnění.

Za tzv. „Lewy body variant“ je označována forma onemocnění AD, kdy jsou v různých mozkových strukturách, včetně kortexu, nacházena Lewyho tělíska, charakteristická pro idiopatickou Parkinsonovu chorobu. Názor, že u těchto pacientů šlo o záměnu s demencí s Lewyho tělisky (DLBD), se zatím nepotvrzuje, a dnes je znám dostatek klinických i morfologických markerů, jejichž pomocí lze tyto dvě choroby odlišit. U AD „Lewy body variant“ je popisována – na rozdíl od klasické AD – snad rychlejší progresse a zřetelnější parkinsonská symptomatologie, ale ve většině případů probíhá onemocnění pod obrazem typické rozvinuté AD a nález Lewyho tělísek je jen překvapením při autoptickém či bioptickém vyšetření.

Z klinického hlediska významnější je existence parkinsonské manifestace onemocnění. Byla již popsána řada případů, kdy pacienti, léčení několik let pro Parkinsonovu chorobu, začali jevit známky progredující demence kortikálního typu a známky motorického postižení i jiných než pyramidových struktur.

Ve většině případů skutečně choroba začíná jako parkinsonský syndrom se všemi typickými atributy, snad kromě třesu, který bývá vzácný. Ze začátku jsou projevy demence jen mírné, a rozlišení mezi kortikálním a subkortikálním typem demence je velmi obtížné. Pacienti dobře reagují na léčbu levodopou, výjimečně i na apomorfin. Tyto skutečnosti většinou vedou k diagnóze idiopatické Parkinsonovy choroby a pacient může být takto léčen několik měsíců i let. Posléze však patologické procesy typické pro AD způsobí zřetelnou změnu v symptomatologii, která si vynutí přehodnocení diagnózy nebo mozkovou biopsii, která nakonec situaci osvětlí.

Patologicky nejsou u pacientů s parkinsonskou manifestací onemocnění nacházeny změny, které by byly odlišné od klasické AD. Dominance parkinsonské symptomatologie se vysvětluje postižením kortikálních struktur, které mají četné vzájemné projekce s bazálními ganglii. Diagnostika je, podobně jako u jiných neurodegenerativních onemocnění, velmi obtížná. Z běžněji dostupných metod snad jedině SPECT, kdy lze pozorovat chybění typických změn při SPECT vyšetření za použití beta-CIT jako ligandu. Více přínosné je vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET) za použití fluorodopy.

Demence s Lewyho tělisky (DLBD, diffuse Lewy body disease)

DLBD je patrně po AD druhým nejčastějším neurodegenerativním onemocněním, manifestujícím se demencí. Patologicky je choroba charakterizována difúzní mozkovou atrofií. Difúzně (jak odpovídá i název choroby) jsou v mozcích pacientů nacházena Lewyho tělíska (LB, Lewy

bodies), a to jak v mozkovém kmeni, tak i v kortexu. Kortikální LB jsou někdy poněkud hůře viditelná při klasických barveních, ale lze je dobře znázornit antiubiquitinovou detekcí. Místy, kde jsou v mozku LB nacházena předilekčně, jsou mozkový kmen, subkortikální a neokortex, přičemž nejčastěji jde o kortex temporální, dále pak kortex frontální. V mozcích pacientů s DLBD jsou někdy nacházeny i změny typické pro AD, jako jsou depozita β -amyloidu a senilní plaky. Neokortikální neurofibrilární klubka se však nacházejí jen vzácně, a jejich absence je hlavním rozlišením oproti AD.

Různé interpretace koincidence alzheimerovských patologických změn s difúzním výskytem Lewyho tělísek vedly dokonce účastníky mezinárodního workshopu o DLBD v r. 1996 k (publikovanému) názoru, že dosavadní terminologie užívaná pro takové případy (např. Lewy body variant AD, AD s parkinsonskými změnami, demence s LB) byla vždy snahou popsat nálezy u pacientů s DLBD. Tento názor se však dosud nepotvrdil a klinické charakteristiky popisovaných chorobných stavů svědčí spíše pro existenci více onemocnění s podobným patologickým nálezem.

Klinický obraz DLBD je, zejména v iniciálním stadiu onemocnění, poměrně charakteristický. Nejtypičtější je poměrně rychle progredující mentální deteriorace, což je také základní diagnostické kritérium DLBD. Progrese vede ke globální demenci, a to v časovém horizontu měsíců až let. Prvním příznakem bývá porucha kognitivních funkcí. U DLBD se v počátečním stadiu může manifestovat porucha pozornosti stejná jako u IPD. Nejcharakterističtější iniciálním příznakem DLBD bývá porucha exekutivních funkcí a porucha verbální fluence pro kategorie předmětů a písmena. Progresi choroby se porucha kognitivních funkcí stává difúznější a bývá překryta symptomy globální demence, takže diferenciací diagnostické odlišení od demencí jiného typu pak již nebývá možné (21).

Kromě uvedených poruch kognitivních funkcí a demence je k diagnóze DLBD nezbytná přítomnost jednoho ze tří následujících příznaků:

1. fluktuace kognitivní poruchy
2. vizuální halucinace
3. motorická parkinsonská symptomatologie.

Fluktuace kognitivní poruchy je poměrně charakteristickým příznakem DLBD, na jehož základě je možno onemocnění v iniciálním stadiu odlišit od AD i IPD. V prvotních stádiích onemocnění se u pacientů objevují periody zřetelných kognitivních poruch, které se střídají s periodami zcela normálního nebo téměř normálního stavu kognitivních funkcí. Vizuální halucinace jsou popisovány téměř všemi autory u téměř všech pacientů s prokázanou DLBD. Typicky jsou rekurentní, dobře formované a strukturované a detailní. Jsou hlavním symptomem, který pomáhá odlišit DLBD od AD či demence vaskulárního původu, ale zároveň přispívají k diferenciací diagnostickým těžkostem, je-li zvažována IPD (12). Halucinace sluchové jsou vzácné. Parkinsonismus se u pacientů objevuje s určitým před-

stihem před příznaky kognitivními a psychotickými, a bývá spíše lehčího až středního stupně. Nejčastěji je u pacientů nacházena rigidita a bradykineze spolu s dalšími příbuznými symptomy, jako jsou hypomimie, flekční držení těla, dysfonie a poruchy chůze (pomalá, šouravá, malými krůčky). Klidový třes byl jen vzácně popisován u pacientů s DLBD. Parkinsonský syndrom bývá většinou symetrický a počáteční manifestace bývá také symetrická. Vztah parkinsonské symptomatologie a demence je důležitý z diferenciálně diagnostického hlediska. Udává se, že jestliže se demence objeví do 12 měsíců po manifestaci parkinsonské symptomatologie, je nutno pomýšlet spíše na DLBD než na IPD, a to bez ohledu na charakter demence. Naopak, jestliže parkinsonská symptomatologie trvá v okamžiku manifestace demence podstatně déle jak 12 měsíců, velmi pravděpodobně se jedná o IPD (22).

Kromě výše popsaných základních tří symptomů se u DLBD poměrně často vyskytují recidivující pády bez zjevné příčiny, synkopy a mimořádná citlivost na nežádoucí účinky neuroleptik („neuroleptická senzitivita“).

Tabulka 5 uvádí užívaná (a validovaná) diagnostická kritéria pravděpodobné a možné DLBD (22, 23).

Frontotemporální demence

Z dalších kortikálních demencí je nejčastější tzv. frontotemporální demence (FTD). Je uznávána jako nozologická entita, a řazená k tzv. tauopatiím (11, 17) byt se dosud vede diskuze, zda se nejedná o tzv. „překrytí“ více neurodegenerativních postižení (5).

Postihuje starší pacienty, podobně jako u Alzheimerovy nemoci nebo DLBD je maximum výskytu FTD ve věku nad 65 let. Kromě očekávaných projevů progredující demence není přítomna vážnější motorická porucha, ale podobně jako u AD a DLBD řada pacientů trpí poruchami chůze s náhlými a nečekanými pády, dokonce se udává, že u tohoto typu demence jsou poruchy chůze a náhlé pády tak typické, že je lze využít diferenciálně diagnosticky.

Zvláštní formou nemoci je dědičná varianta, jejíž gen byl lokalizován na dlouhé raménko chromozomu 17, u které je kromě demence více vyjádřena parkinsonská symptomatologie. Pro toto onemocnění, které je také řazeno k tauopatiím, se používá název 17-FTDP, tj. frontotemporální demence s parkinsonismem (30).

Guamský parkinsonský komplex (GPK, Lytico-bodig)

Jen pro úplnost uváděná jednotka, spíše vzhledem k faktu, že je v současné době modelovým onemocněním pro studium neurodegenerativních procesů. Podle starých

španělských záznamů se soudí, že onemocnění se na pacifickém ostrově Guam vyskytuje již asi 150 let a prevalence se odhaduje na vysokých 420 nemocných na 100 000 obyvatel. Až 25 % úmrtí mezi původními obyvateli ostrova Guam je způsobeno chorobou lytico-bodig.

Neuropatologický obraz parkinsonského komplexu z Guamu je jedinečný a vyznačuje se společným výskytem několika význačných změn: neurofibrilárních klubek, tzv. Hiranových tělísek a Lewyho tělísek, granulovakuolární degenerace neuronů, změn v oblasti nucleus basalis Meynerti a senilních plak. Etiopatogeneze choroby (a tím i její vysoká prevalence) zatím není plně objasněna, zkoumají se faktory endogenní i exogenní. Klinickými projevy GPK jedinečně spojuje symptomy Parkinsonovy a Alzheimerovy nemoci, a tím slouží jako obecný model patrně (alespoň částečně) společné patofyziologie neurodegenerace, která již byla diskutována (31), ale důkazy přicházejí až nyní (33). Klinicky nemoc nejvíce připomíná PSP (28). Parkinsonský syndrom se u většiny postižených projevuje klasickou triádou třesu, rigidity a bradykineze. Demence, která bývá iniciálním příznakem až u 30 % pacientů, se nejčastěji projevuje poruchami paměti, časové, místní a osobnostní orientace. Kromě toho mohou být přítomny poruchy osobnosti, iritabilita, agrese, poruchy symbolických funkcí, hypersomnie nebo insomnie a noční neklid. Průběh nemoci je velmi variabilní. Nejčastěji začíná ve věku kolem 50 let a její rozvoj až do terminálního stadia trvá 5-7 let.

Guadeloupský parkinsonský komplex

Jedná se o endemický parkinsonismus, popsán v posledních letech na karibském ostrově Guadeloupe. Dominantními klinickými příznaky jsou parkinsonismus s převahou akineze a rigidity, významná posturální instabilita s časnými pády, frontální dysfunkce, demence a okohybná porucha podobná jako u PSP. Podobná je i patologie, kdy v neuronech zemřelých pacientů je nacházen dublet patologického tau-proteinu o molekulové váze 64 a 69 kDa, tj. velmi blízký tau-proteinům u PSP. Všichni pacienti, jejichž mozky byly zkoumány, byli homozygoti pro H1 tau-haplotyp. Pro tyto podobnosti je guadeloupský parkinsonismus považován za endemickou tauopatii velmi příbuznou PSP a intenzivně studován (4). Za příčinu je, podobně jako v případě guamského parkinsonismu, považována konzumace plodů místní rostliny, a to hlíz corossolu (*Annona muricata*), které obsahují vysoké množství coreximinu a reticulinu a jsou běžnou součástí místní kreolské kuchyně (16).

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MŠMT 112801.

Literatura

1. Aarsland D, Tandberg E, Larsen JP, Cummings JL. Frequency of dementia in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1996; 53: 538-542.
2. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Sorensen PK. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease. An 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003; 60: 387-392.
3. Adams RD, Van Bogaert L, van der Ecken H. Striato - nigral degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 1964; 23: 584-608.
4. Caparros-Lefebvre D, Sergeant A, Lees AJ, et al. Guadeloupean parkinsonism: a cluster of progressive supranuclear palsy-like tauopathy. *Brain* 2002; 125: 801-811.

5. Deschamps R, Robert PH, Pillon B, Levy R, Dubois B. The concept of frontotemporal lobar degeneration. *Rev Neurol* 2002; 158: 799-805.
6. Fearnley JM, Lees AJ. Striatonigral degeneration - a clinicopathological study. *Brain* 1990; 113: 1823-1842.
7. Houlden H, Baker M, Morris HR, et al. Corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy share a common tau haplotype. *Neurology* 2001; 56: 1702-1726.
8. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181-184.

9. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002; 125: 861-870.
10. Jordan BD. Chronic traumatic brain injury associated with boxing. *Semin Neurol* 2000; 20: 179-185.
11. Janssen JC, Warrington EK, Morris HR, et al. Clinical features of frontotemporal dementia due to the intronic tau 10(+16) mutation. *Neurology* 2002; 58: 1161-1168.
12. Jellinger K, Seppi K, Wenning GK. Accuracy of diagnosis in dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2003; 60: 452-453.
13. Jellinger K, Seppi K, Wenning GK. Neuropathologic changes in Parkinson disease with late onset of dementia. *Arch Neurol* 2003; 453-454.
14. Kaňovský P, Okáčová L, Rektor I. Alzheimerova choroba. *Čes Slov Neurol Neurochir* 1996; 59: 63-67.
15. Lang AE. Parkinsonism in corticobasal degeneration. *Adv Neurol* 2000; 82: 83-89.
16. Lannuzel A, Michel PP, Caparros-Lefebvre D, et al. Toxicity of annonaceae for dopaminergic neurons: potential role in atypical parkinsonism in Guadeloupe. *Mov Disord* 2002; 17: 84-90.
17. Lantos PL, Cairns NJ, Khan MN, et al. Neuropathologic variation in frontotemporal dementia due to the intronic tau 10 (+16) mutation. *Neurology* 2002; 58: 1169-1175.
18. Lees AJ. The Steele - Richardson - Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Mov Disord*, 1987; 2: 272-287.
19. Litvan I, Agid Y, Calne D, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS - SPSP international workshop. *Neurology* 1996; 47: 1-9.
20. Litvan I, Grimes DA, Lang AE. Clinical features differentiating patients with postmortem confirmed progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Neurol* 1999; 246 (suppl. 2): 21-25.
21. Lopez OL, Becker JT, Kaufer DI, et al. Research evaluation and prospective diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2002; 59: 43-46.
22. McKeith IG and the Consortium on DLBD International Workshop. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLBD). *Neurology* 1996; 47: 1113-1124.
23. McKeith I, Ballard C, Perry R, et al. Prospective validation of consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2000; 54: 1050-1058.
24. Morris HR, Gibb G, Katzenschlager R, et al. Pathological, clinical and genetic heterogeneity in progressive supranuclear palsy. *Brain* 2002; 125: 969-975.
25. Morris HR, Katzenschlager R, Janssen JC, et al. Sequence analysis of tau in familial and sporadic progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 388-390.
26. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997; 276: 2045-2047.
27. Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP. Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. *Arch Neurol* 1968; 18: 20-33.
28. Steele JC, Caparros-Lefebvre D, Lees AJ, Sacks OW. Progressive supranuclear palsy and its relation to pacific foci of the parkinsonism - dementia complex and Guadeloupean parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 2002; 9: 39-54.
29. Tison F, Dartigues JF, Auricombe S, et al. Dementia in Parkinson's disease: a population - based study in ambulatory and institutionalized individuals. *Neurology* 1995; 45: 705-708.
30. Tolnay M, Probst A. Review: tau protein pathology in Alzheimer's disease and related disorders. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1999; 25: 171-187.
31. Uitti R, Calne DB. Pathogenesis of idiopathic parkinsonism. *Eur Neurol* 1993; 33: 6-23.
32. Urbánek K. Neurodegenerativní onemocnění. Triton, Praha 2000.
33. Zarow C, Lyness MA, Mortimer JA, Chui HC. Neuronal loss is greater in the locus coeruleus than nucleus basalis and substantia nigra in Alzheimer and Parkinson Diseases. *Arch Neurol* 2003; 60: 337-341.