

# Diferenciální diagnostika pomalu progredujících kognitivních poruch

**MUDr. David Šilhán, doc. MUDr. Aleš Bartoš, Ph.D.**

Neurologická klinika 3. LF UK a FNKV Praha, Národní ústav duševního zdraví, Klecany

Přehledový článek si klade za cíl seznámit čtenáře s nejčastějšími příčinami postupně vznikajících kognitivních poruch. Dále chce poukázat na možnosti jejich diferenciální diagnostiky v běžné klinické praxi i s použitím moderních diagnostických přístupů. Upozorňuje na nové české zkoušky paměti a klasické kognitivní testy. Zároveň zmiňujeme vhodné léčebné postupy ovlivňující průběh jednotlivých onemocnění.

**Klíčová slova:** demence, mírná kognitivní porucha, Alzheimerova nemoc, vaskulární demence, nemoc s Lewyho tělísky, fronto-temporální lobární degenerace.

## Differential diagnosis of slowly progressive cognitive disorders

The aim of the review article is to acquaint the reader with the most frequent causes of gradually developing cognitive disorders. We want to point out the possibilities of their differential diagnosis in routine clinical practice and using modern diagnostic approaches. We introduce new Czech memory tests and classic cognitive tests. We also mention suitable therapeutic procedures affecting the course of individual diseases.

**Key words:** dementia, mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, vascular dementia, Lewy body disease, frontotemporal lobar degeneration.

## Úvod

Světová populace prokazatelně stárne, což vede k častějšímu výskytu nejen Alzheimerovy nemoci, ale i dalších příčin kognitivních poruch. Správná detekce takto postižených pacientů a jejich distribuce do péče specialistů by měla probíhat již na úrovni praktických lékařů, internistů a odborníků s nekognitivním zaměřením. Cílem článku je upozornit čtenáře na to, že existují i jiné příčiny demence, než je Alzheimerova nemoc.

## Mírná kognitivní porucha a demence

Kognitivní poruchy se projevují postižením různých kognitivních domén. Nejčastěji bývá zhoršena paměť, dále např. exekutivní (plánování, organizace) a zrakově-prostorové funkce

či řeč. Pojem mírná kognitivní porucha je definován jako objektivně prokazatelné zhoršení kognitivních funkcí, které však ještě neomezuje soběstačnost jedince. Demence je dalším stupněm kognitivní deteriorace, kdy již dochází k omezení soběstačného fungování pacienta.

Poměrně novým pojmem je subjektivní kognitivní porucha, kdy si samotní pacienti stěžují na zhoršený kognitivní výkon, který však není objektivními testy prokázán. Podle některých studií jsou tyto pacienti ve zvýšeném riziku rozvoje mírné kognitivní poruchy (1).

## Testy kognitivních funkcí

Základním testem pro vyšetření kognitivních funkcí je tzv. Mini-Mental State Examination (MMSE), který je schopen poměrně dobře odhalit pokročilé postižení ve smyslu demence (2, 3). Při

podezření na mírnou kognitivní poruchu je však vhodnější citlivější Montrealský kognitivní test (MoCA) (4, 5). Kromě těchto klasických testů existují i jednodušší zkoušky kognitivních funkcí, jako je test kreslení hodin a sedmičkový test. Oba testy jsou dobře využitelné pro svoji časovou nenáročnost v běžné klinické praxi, ale mají i své nevýhody. Test kreslení hodin netestuje krátkodobou paměť, která bývá postižena většinou jako první, není tedy příliš vhodný pro pacienty s mírnou kognitivní poruchou. Sedmičkový test může být ovlivněn aritmetickými schopnostmi pacienta a nemusí vždy dobře reflektovat kognitivní zhoršení. Kvůli těmto nedostatkům jsme vytvořili nové testy pro rychlé zhodnocení paměti vhodné pro běžnou klinickou praxi, které jsou schopny detekovat již časná stadia onemocnění, jako je mírná kognitivní porucha. Test ALBA (zkratka z anglického

názvu Amnesia Light and Brief Assessment) trvá jen 2–3 minuty a je založen na učení a vybavení si konkrétní věty a 6 gest, které předtím sám pacient předvádí podle instrukcí administrátora (6). Test Pojmenování obrázků a jejich vybavení (POBAV) trvá pouze pět minut. Vyšetřovaná osoba má písemně pojmenovat 20 obrázků a vzápětí si na co nejvíce názvů obrázků vzpomenout (7). Podrobnosti o těchto testech lze najít ve zdrojových publikacích.

### Soběstačnost

Soběstačnost pacienta hodnotíme jednak v rámci rozhovoru s ním a s doprovázející osobou (nejlépe pečovatelem) nebo na základě dotazníků základních (hygiena, stravování) a instrumentálních (manipulace s televizí, pračkou, rádiem) denních aktivit, např. dotazník FAQ (8).

### Základní dělení kognitivních poruch

Pomalu progredující kognitivní poruchy můžeme rozdělit dle jejich etiologie na potenciálně reverzibilní demence, vaskulární kognitivní poruchu a primární neurodegenerativní demence.

### Potenciálně reverzibilní demence a vaskulární kognitivní porucha

Mezi hlavní příčiny potenciálně reverzibilních demencí patří strukturální nálezy na zobrazovacích vyšetřeních mozku: mozkové tumory, normotenzní hydrocefalus a chronický subdurální hematom. Dále sem řadíme léky navozené a metabolické kognitivní poruchy, jako je Wernickeův-Korsakovův syndrom či hypotyreóza.

Vaskulární kognitivní porucha je způsobena cévními změnami na mozku, které lze detekovat na zobrazovacích vyšetřeních, jako je MR nebo CT.

V rámci základní diagnostiky vždy doplňujeme u pacientů s prokázanou kognitivní poruchou zobrazovací vyšetření mozku, EKG a základní laboratorní vyšetření včetně hormonů štítné žlázy a vitamínu B12.

### Mozkové nádory

Celá řada mozkových nádorů může způsobovat rozmanité formy kognitivního deficitu v závislosti na velikosti a lokalizaci. Dalšími projevy mohou být příznaky nitrolební hypertenze (bolesti hlavy, nauzea a vomitus, závratě) a ložiskové neurologické postižení (fatická po-

**Obr. 1.** Hyperintenzní cévně-ischemické změny na MR mozku (sekvence FLAIR) u pacienta s vaskulární demencí



rucha, hemiparéza, hemianopsie atd.). Nádory mozku jsou varujícím příkladem, proč je nutné u každého pacienta s poruchou kognitivních funkcí indikovat zobrazovací vyšetření mozku, jako je CT, lépe však MR. Neurochirurgická intervence má kromě jiného potenciál zlepšit kognitivní deficit.

### Chronický subdurální hematom

Anamnéza úrazu hlavy a s ním související zhoršení kognitivních funkcí by mělo vždy vést k podezření na chronický subdurální hematom, zejména u starších osob užívajících antikoagulační a antiagregační terapii. K dalším projevům patří podobně jako u mozkových nádorů příznaky nitrolební hypertenze a ložiskové neurologické deficity. Neurochirurgický zákrok může kognitivní funkce zlepšit.

### Normotenzní hydrocefalus

Typicky nacházíme klinickou trias: kognitivní porucha, porucha chůze a inkontinence. Diagnózu podporuje nález na zobrazovacích metodách mozku, eventuálně další testy, jako je lumbální infuzní test. Neurochirurgicky se dá

tento stav řešit zavedením tzv. ventrikuloperitoneálního zkratu. Efekt operace je proměnlivý, často zlepšuje především hybnou poruchu.

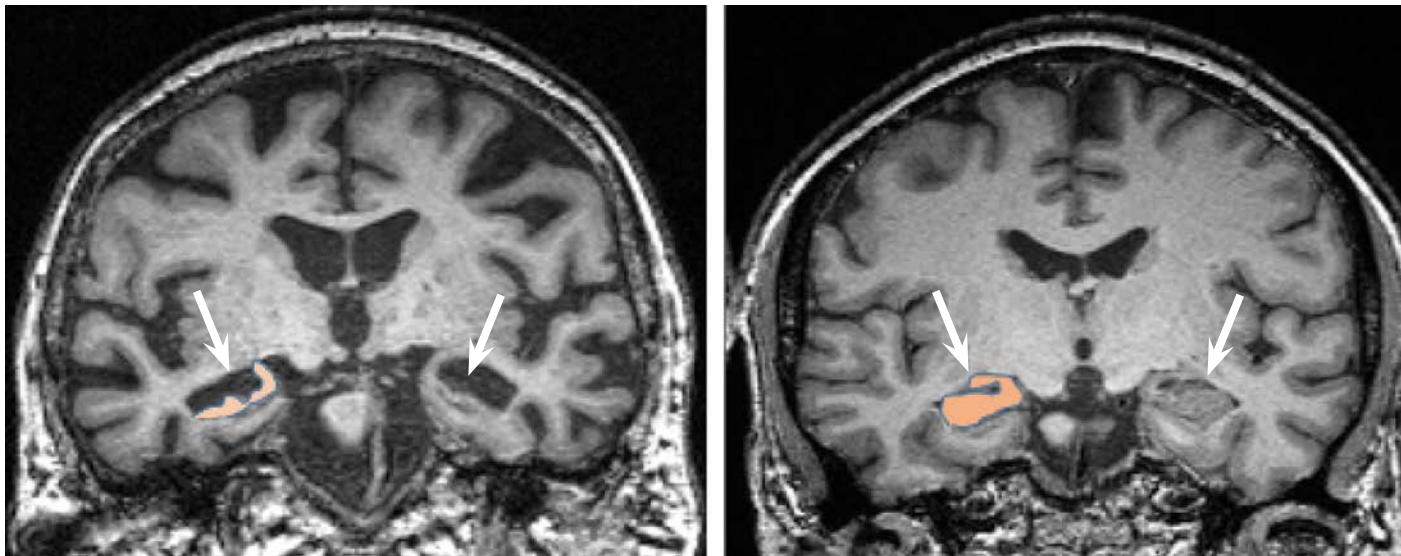
### Wernickeův-Korsakovův syndrom

Onemocnění souvisí s dlouhodobým alkoholismem a deficitem vitamínu B1. Dominuje postižení krátkodobé paměti, které pacient skrývá konfabulacemi. Tato jednotka se může kombinovat s tzv. Wernickeovou encefalopatií, což je akutní stav charakterizovaný přítomností deliria (dezorientace, apatie/agitace), okohybné poruchy (nystagmus, parézy okohybných nervů) a ataxií s poruchami chůze. Často bývají vyjádřené jen některé z uvedených příznaků. Léčebné podání thiaminu včas může být pro pacienty zejména s Wernickeovou encefalopatií přínosné.

### Léky navozené kognitivní poruchy

Řada léků může mít negativní vliv na kognitivní funkce a jejich užívání je nevhodné zejména u starších pacientů. Mezi hlavní riziková farmaka patří anticholinergně působící antiparkinsonika a dříve indikovaná tricyk-

**Obr. 2.** Hipokampus je hlavní paměťová struktura, která je viditelná na MR mozku. Vlevo vidíme symetrickou atrofii hipokampů typickou pro Alzheimerovu nemoc, vpravo normální nález



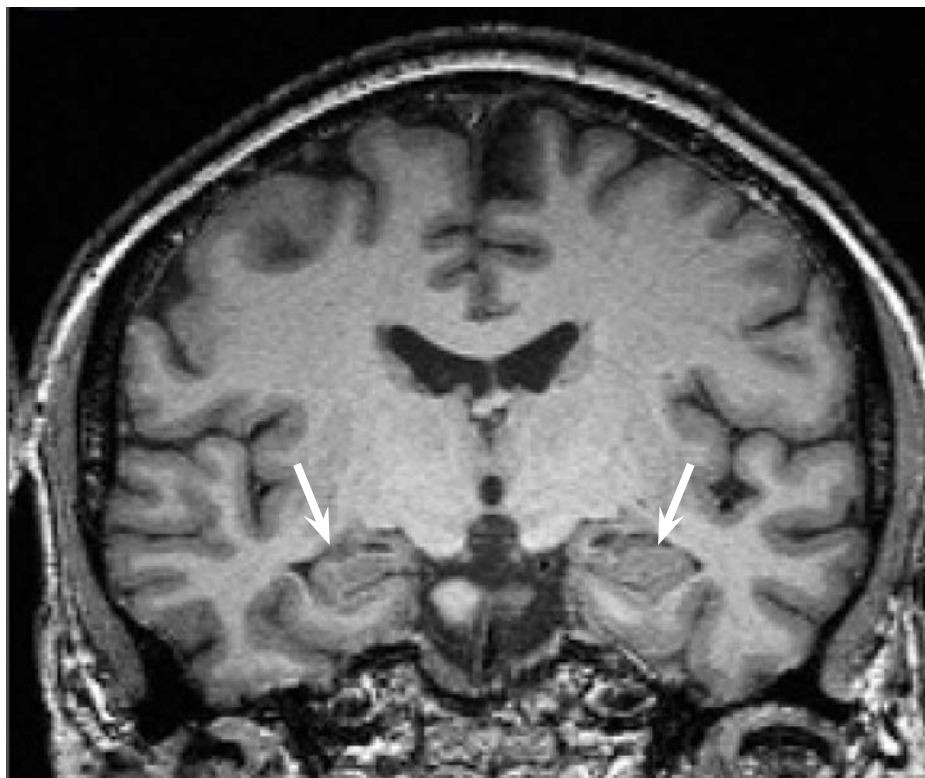
lická antidepresiva a typická antipsychotika. Chronické užívání hypnotik, jako jsou zejména benzodiazepiny, také často zhoršuje kognitivní funkce.

### Vaskulární kognitivní porucha

Jedná se o široký pojem, do kterého řadíme několik klinických podjednotek, které se liší zejména průběhem kognitivní deteriorace. Ten může být postupný s kontinuálním zhoršováním u subkortikální ischemické leukoencefalopatie, kdy dochází k plynulému hromadění cévně-ischemických změn v bílé hmotě mozku. Skokovitá deteriorace je naopak charakteristická pro multiinfarktovou demenci. Jejich společným jmenovatelem je vaskulární postižení způsobené hlavními cévními rizikovými faktory, jako je diabetes mellitus, hypertenze, hyperlipidemie a různá kardiální onemocnění. V diferenciální diagnostice je pro tuto chorobu charakteristická přítomnost poruch chůze (vaskulární parkinsonismus dolních končetin) a dalších projevů neurologického postižení při klinickém vyšetření (hyperreflexie, pyramidové jevy iritační i hemiparéza). V neuropsychologickém profilu je pro vaskulární kognitivní poruchu typické postižení exekutivních funkcí. Paměťové postižení nemusí dominovat. Pokud je přítomno, většinou je omezeno vybavení informací. Náповěda tedy pacientovi s vaskulární kognitivní poruchou může pomoci.

Z pomocných vyšetření se v diagnostice významně uplatňuje MR mozku, zejména sekvence T2 a FLAIR, které dobře zobrazují ischemické léze

**Obr. 3.** Zachovaná struktura hipokampů na MR mozku typická pro nemoc s Lewyho tělísky



vyskytující se zejména v bílé hmotě mozkových hemisfér a periventrikulárně (obr. 1). Pacienti s pokročilými cévními změnami by měli podstoupit UZ mozkových magistrálních tepen a EKG vyšetření.

Hlavním léčebným postupem je kompenzace cévních rizikových faktorů. Dále mohou pacientům prospět přípravky na bázi Ginkgo biloby (9). Vzhledem k častému výskytu vaskulární demence a Alzheimerovy nemoci současně mohou někteří nemocní profitovat z léčby inhibitory acetylcholinesterázy.

### Neurodegenerativní kognitivní poruchy

Patofyziologicky je pro tuto skupinu charakteristické hromadění typických proteinů v mozku, což vede k neurotoxicitě a neurodegeneraci. Tyto proteinové agregáty mohou být zobrazeny in vivo prostřednictvím moderních zobrazovacích metod (např. amyloidová pozitronová emisní tomografie u Alzheimerovy nemoci) nebo in vitro při histopatologickém ověření a definitivním stanovení diagnózy.

## Alzheimerova nemoc

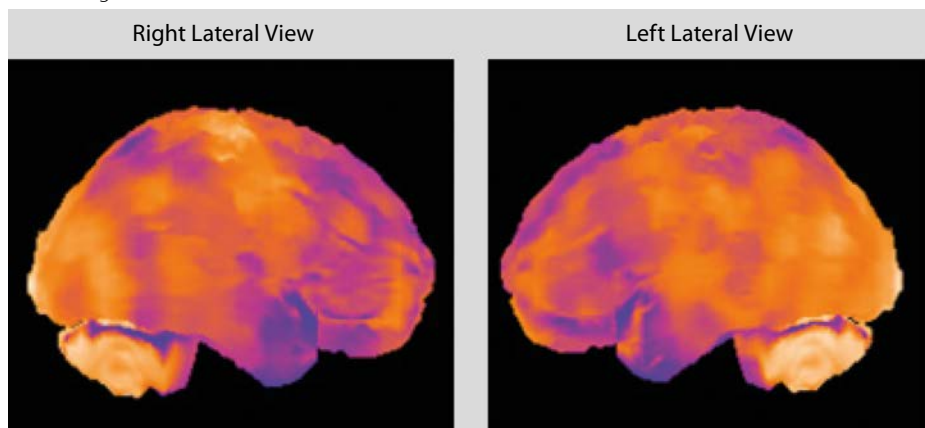
Alzheimerova nemoc je nejčastější příčinou demence. Histopatologicky je pro ni charakteristické hromadění beta-amyloidových plak a neurofibrilárních klubek vznikajících z tau proteinu v mozku (10). Klinicky je pro Alzheimerovu nemoc typické postižení krátkodobé epizodické paměti již v časných stádiích (11). Pacienti mají problém vstřípit nové informace. Náповěda pro ně tedy většinou nemá výraznější efekt. Dlouhodobá paměť bývá postižena až v pokročilých stádiích. Později se v průběhu choroby projevuje i postižení ostatních kognitivních domén. Progrese onemocnění je plíživá a postupná. U řady pacientů se objevuje tzv. anosognosie, což je ztráta náhledu na vlastní postižení. Ložiskové neurologické příznaky a poruchy chůze nejsou přítomny.

Z pomocných vyšetřovacích metod má nezastupitelnou roli MR mozku, která jednak vyloučí příčiny potenciálně reverzibilního kognitivního postižení, jak bylo již rozebráno. Dále na ní můžeme prokázat symetrickou atrofii hipokampů typickou pro pacienty s Alzheimerovou nemocí (obr. 2) (12). U diferenciálně diagnosticky nejasných případů často v počátečních stádiích onemocnění využíváme v moderní diagnostice dalších zobrazovacích metod, jako je jednofotonová emisní výpočetní tomografie (SPECT) nebo pozitronová emisní tomografie (PET) mozku. Na SPECT a FDG-PET (fluorodeoxyglukózový) podporuje diagnózu Alzheimerovy nemoci nález hypoperfuze, resp. hypometabolismu temporoparietálních oblastí. Amyloidový PET mozku je schopen prostřednictvím radionuklidů zobrazit přítomnost beta-amyloidu in vivo. K diagnóze může pomoci i vyšetření mozkomíšního moku na speciální proteiny související s vlastní patofyziologií onemocnění (beta-amyloid, celkový tau protein, fosforylovaný tau protein). Pro Alzheimerovu nemoc je typické snížení beta-amyloidu a zvýšení celkového a fosforylovaného tau proteinu v likvoru.

Základem farmakologické léčby jsou inhibitory acetylcholinesterázy (donepezil, rivastigmin, galantamin) a v pozdějších stádiích memantin (13). Jejich preskripce v České republice je zdravotními pojišťovnami omezena podle tří kritérií:

- skóre MMSE v rozmezí 25–13 bodů pro předpis inhibitorů acetylcholinesterázy, 17–6 bodů pro memantin

**Obr. 4.** Hypoperfuze (fialově) temporálních a frontálních oblastí na SPECT mozku u frontotemporální lobární degenerace



- pokles v MMSE nesmí být větší jak 2 body v intervalu 3 měsíců při jejich užívání

- tato farmaka mohou zatím předepisovat jen specialisté z oborů neurologie, psychiatrie a geriatric, ale od 1. 1. 2020 je budou moci předepisovat i všeobecní praktičtí lékaři

Jednotlivé léky se postupně titrují. Smyslem je docílit nejvyšší dávky, kterou pacient ještě dobře toleruje a je pro něj bezpečná.

K hlavním nežádoucím účinkům inhibitorů acetylcholinesterázy patří gastrointestinální obtíže (bolesti břicha, zvracení a průjem) a nespavost. Vzácněji mohou tlumit akci srdeční a podporovat bronchokonstrikci. Je třeba dávat pozor u pacientů s anamnézou vředové choroby nebo užívajících beta-blokátory.

Kontraindikacemi jsou vedle alergické reakce, poruchy převodního systému srdečního (AV blokády, sinusová bradykardie), pokročilá astma a CHOPN.

## Nemoc s Lewyho tělisky

Vedle Alzheimerovy nemoci se jedná o vzácnější příčinu demence neurodegenerativní etiologie. Klinicky je pro toto onemocnění charakteristický výskyt zrakových halucinací, porucha chování vázaná na REM spánek, parkinsonský syndrom a kolísání kognitivních schopností (14).

V neuropsychologickém profilu jsou často postiženy zrakově-prostorové a exekutivní funkce již v časných stádiích. Paměťové deficity nebývají tak výrazné jako u Alzheimerovy nemoci.

Z pomocných vyšetření využíváme MR mozku. Diagnózu nemoci s Lewyho tělisky podporuje zejména zachovaná velikost hipokampů ve srovnání s Alzheimerovou nemocí (obr. 3). V nejasných případech lze využít SPECT a PET

mozku. Typickým nálezem je parietookcipitální hypoperfuze, resp. hypometabolismus.

Na kognitivní deficit se doporučuje jako lék první volby inhibitor acetylcholinesterázy rivastigmin. Psychotické příznaky mohou být léčeny opatrnou titrací atypických antipsychotik, např. quetiapinu. Je však nutné monitorovat parkinsonské příznaky, které mohou být tímto zhoršeny. Parkinsonský syndrom lze ovlivnit opatrnou titrací levodopy, jako nežádoucí účinek však naopak hrozí zhoršení psychotických symptomů a hypotenze.

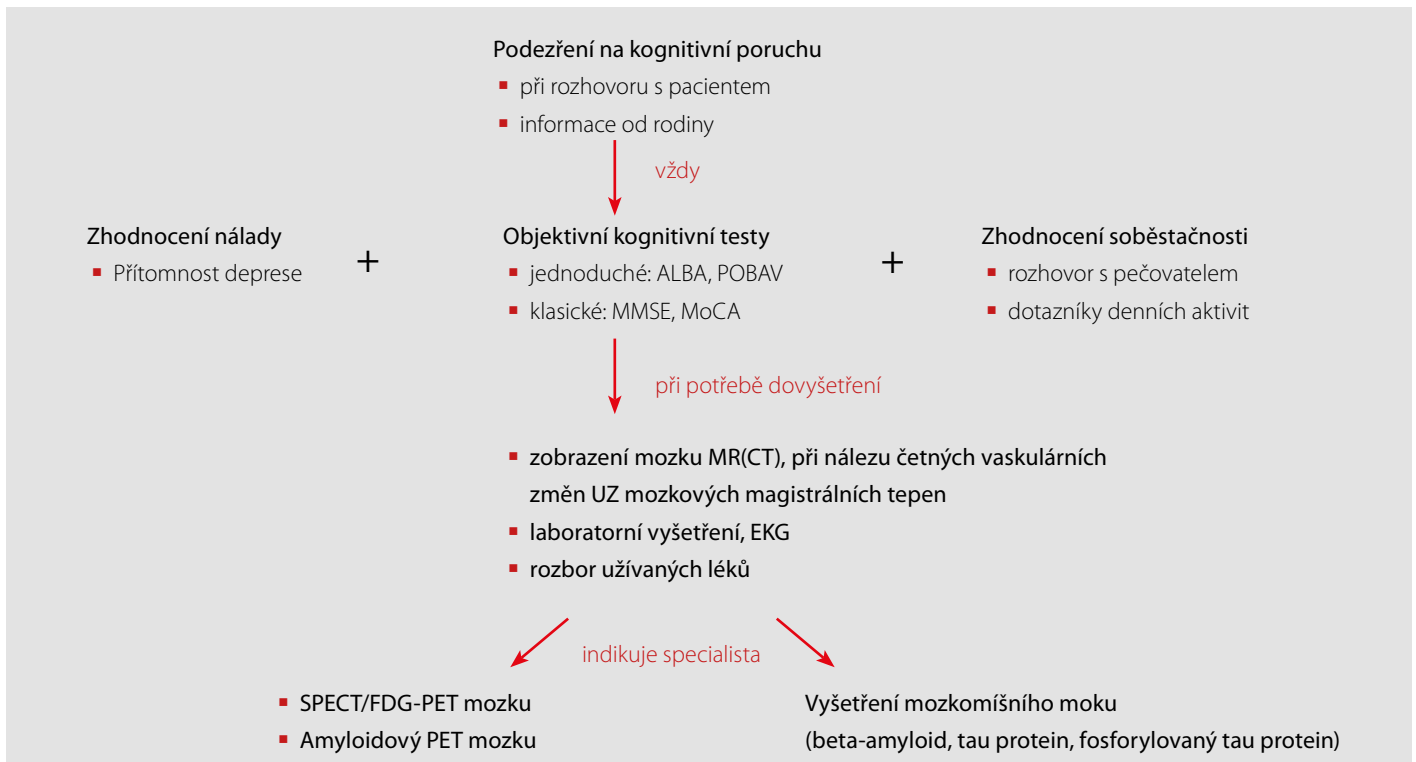
Na rozdíl od Parkinsonovy nemoci většinou začíná nemoc s Lewyho tělisky postižením kognitivních funkcí a sekundárně se pak vyskytují parkinsonské příznaky. U Parkinsonovy nemoci je tomu naopak.

## Frontotemporální lobární degenerace

Jedná se o skupinu onemocnění s časným začátkem nástupu s maximem mezi 50. až 60. rokem věku a často pozitivní rodinnou anamnézou. Převážně se setkáváme s behaviorální (frontální) variantou, pro kterou jsou charakteristické především poruchy chování. Může dojít až k úplné změně osobnosti pacienta. Vyskytují se jak těžké formy apaticko-abulického syndromu, tak projevy dezinhibice na druhém konci spektra. Časté jsou společensky nevhodné chování, zvýšený příjem potravy a hypersexualita. V neuropsychologickém profilu dominuje postižení exekutivních funkcí. Paměť bývá v počátečních stádiích postižena méně než u Alzheimerovy nemoci.

Druhou skupinu onemocnění tvoří tzv. primární progresivní afázie. Pro ně je charakteristické postižení řeči, ať už expresivní či senzorické v počátečních stádiích. Postupně se rozvíjí obraz frontální

**Obr. 5.** Schéma diagnostického postupu u kognitivních poruch



demence charakterizované výrazným zhoršením exekutivních funkcí. Jednotlivé formy nemoci se mohou prolínat.

Z pomocných vyšetření nacházíme na MR mozku typicky asymetrickou frontotemporální atrofii, častěji výraznější vlevo. Již v dřívějších stadiích bývá zřetelná obdobná distribuce hypoperfúze a hypometabolismu na SPECT (obr. 4), resp. PET mozku.

Léčebné možnosti jsou omezené. Někteří pacienti mohou profitovat z užívání antidepresiva trazodonu. Někteří špatně tolerují inhibitory acetylcholinesterázy.

## Diagnostický postup u kognitivních poruch

Podezření na kognitivní poruchu by mělo být vždy objektivizováno prostřednictvím kognitivních testů a dotazníků. K základním pomocným vyšetřením patří zobrazení mozku, laboratorní vyšetření, EKG a rozbor užívaných léků (obr. 5).

## Poděkování

Snímky SPECT mozku vznikly ze spolupráce AD centra s prim. MUDr. Píčovou z Kliniky nukleární medicíny, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady v Praze.

MR snímky mozku vznikly ze spolupráce s Pracovištěm radiodiagnostiky a intervenční radiologie, Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze.

Práce byla podpořena projekty NV18-07-00272, 260388/SVV/2018, PROGRES Q35 „Udržitelnost pro Národní ústav duševního zdraví“, č. LO1611, za finanční podpory MŠMT v rámci Národního programu udržitelnosti I (NPU I) a granty Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NV18-07-00272 a NV19-04-00090.

## LITERATURA

1. Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, Yadegarfar M, Stubbs B. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 130 (2014), 439–451.
2. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. „Mini-mental state“. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189–198.
3. Bartos A, Raisova M: The Mini-Mental State Examination: Czech Norms and Cutoffs for Mild Dementia and Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2016; 42: 50–57.
4. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whiththead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild

- Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005, 53: 695–699.
5. Bartos A., Fayette D. Validation of the Czech Montreal Cognitive Assessment (MoCA-CZ) for mild cognitive impairment due to Alzheimer disease and Czech norms in 1552 elderly persons. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2018; 46(5–6): 335–345.
6. Bartoš A. Dvě původní české zkoušky k vyšetření paměti za tři minuty: Amnesia Light and Brief Assessment (ALBA), *Cesk Slov Neurol N* 2019, v tisku.
7. Bartoš A. Pamatujte na POBAV - krátký test pojmenování obrázků a jejich vybavení sloužící ke včasnému zachytu kognitivních poruch. *Neurologie pro praxi*. 2018, Supplementum, 19, 5–14.
8. Bartoš A, Raisová M. Testy a dotazníky pro vyšetřování kognitivních funkcí, nálady a soběstačnosti. Praha: Mladá fronta, 2.,

- přepřipravené a doplněné vydání, 2019. 184 s.
9. Jiráček R. Extractum Ginkgo biloba EGB761 a jeho využití v psychiatrii. *Neurol. praxi* 2018; 19(Suppl.1): 15–18.
10. Rusina R, Matěj R. Neurodegenerativní onemocnění. Praha: Mladá fronta 2., přepřipravené a doplněné vydání, 2019. 184 s.
11. Bartoš A, Hasalíková M. Poznejte demenci správně a včas – příručka pro klinickou praxi. Praha: Mladá fronta 2010, 181 s.
12. Ressler P, Hort J, Rektorová I, et al. Doporučené postupy pro diagnostiku Alzheimerovy nemoci a ostatních demencí. *Neurol. pro praxi* 2009; 10: 237–241.
13. Štětkářová I. Moderní farmakoterapie v neurologii. Praha: Maxdorf 2015, 486 s.
14. Rektorová I. Neurodegenerativní demence. *Cesk Slov Neurol N* 2009; 72/105(2): 97–109.