

# **Nová diagnostická kritéria Alzheimerovy nemoci**

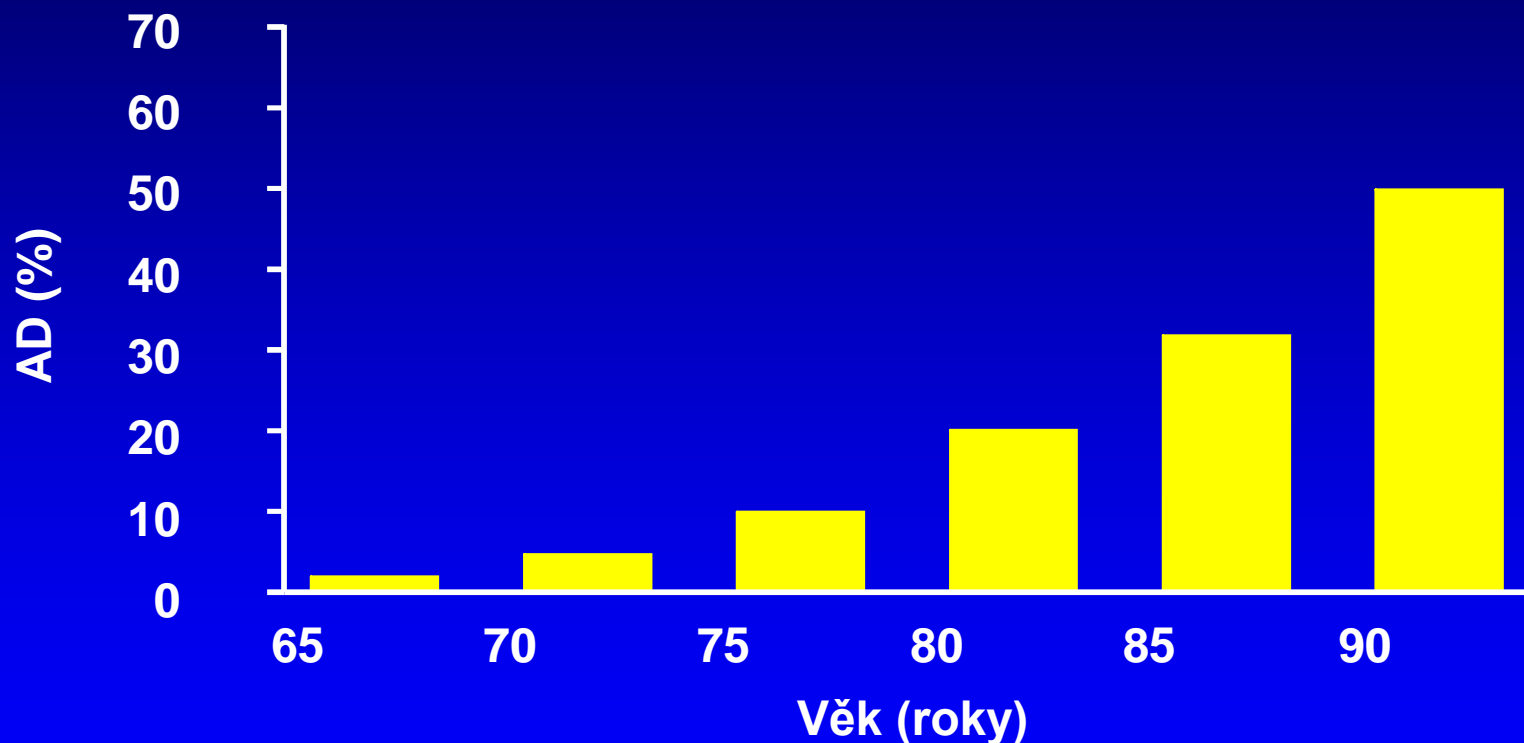
**Doc. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.  
Vedoucí Centra pro kognitivní poruchy  
I. Neurologická klinika LF MU  
FN u sv. Anny, Brno**

# Demence

- Rok 2001: 24 milionů lidí s demencí
- Rok 2010: 35 milionů lidí s demencí
- Rok 2030: 65 milionů lidí s demencí
- Rok 2050: 113 milionů lidí s demencí
- 2/3 ve vyspělých zemích

**Brodaty et al., 2011**

# Kumulativní prevalence AD



Adapted from Evans et al., 1989; Hebert et al., 1995

# Rizikové a protektivní faktory

- Věk
- Pohlaví
- Pozitivní rodinná anamnéza, genetické faktory
- Nižší úroveň vzdělání, socio-ekonomické zázemí
- Úrazy mozku
- CMP a cévní rizikové faktory (**hypertenze**, DM, hypercholesterolemie, kouření, obezita)
- Vyšší fyzická, mentální aktivita, sociální zapojení během celého života

# Primární prevence AN

- Genetika, pohlaví
- Rizikové faktory CMP: léčba **hypertenze** (*Peters, et al., 2008*)
- Léčba statiny nesnižuje riziko demence (*McGuinness, 2009*)
- Estrogen plus progestin u post-menopausálních žen zvýšil riziko rozvoje demence (*Shumaker et al., 2004*)
- Opakovaná traumata mozku zvyšují riziko demence
- **Žádná jasná doporučení**

*Klinická diagnóza Alzheimerovy nemoci (kritéria skupiny NINCDS – ADRDA – „National Institute of Neurological and Communicable Diseases“ and „Stroke – Alzheimer’s Disease Related Disorders Association“, McKhann et al., 1984).*

**1. PRAVDĚPODOBNÁ DIAGNÓZA  
ALZHEIMEROVY NEMOCI:**

- demence zjištěná anamnesticky a neuropsychologicky, doložená některým z testů demence (např. MMSE)
- progresivní deficit paměti a dalších kognitivních funkcí (fatických, praktických, gnostických)
- není porucha vědomí
- není přítomno jiné systémové onemocnění nebo onemocnění mozku, které by mohlo být příčinou demence.

**2. JISTÁ DIAGNÓZA ALZHEIMEROVY NEMOCI:**

- klinická kritéria pravděpodobné demence
- přítomny charakteristické histopatologické projevy Alzheimerovy nemoci zjištěné biopticky nebo nekropticky (přítomnost neurofibrilárních klubek, neuritických plak, amyloidové angiopatie a granulovakuolární degenerace)

**Senzitivita: 81% ; specificita: 70%**

Normální stárnutí



MCI



Demence



## MCI Subtypes

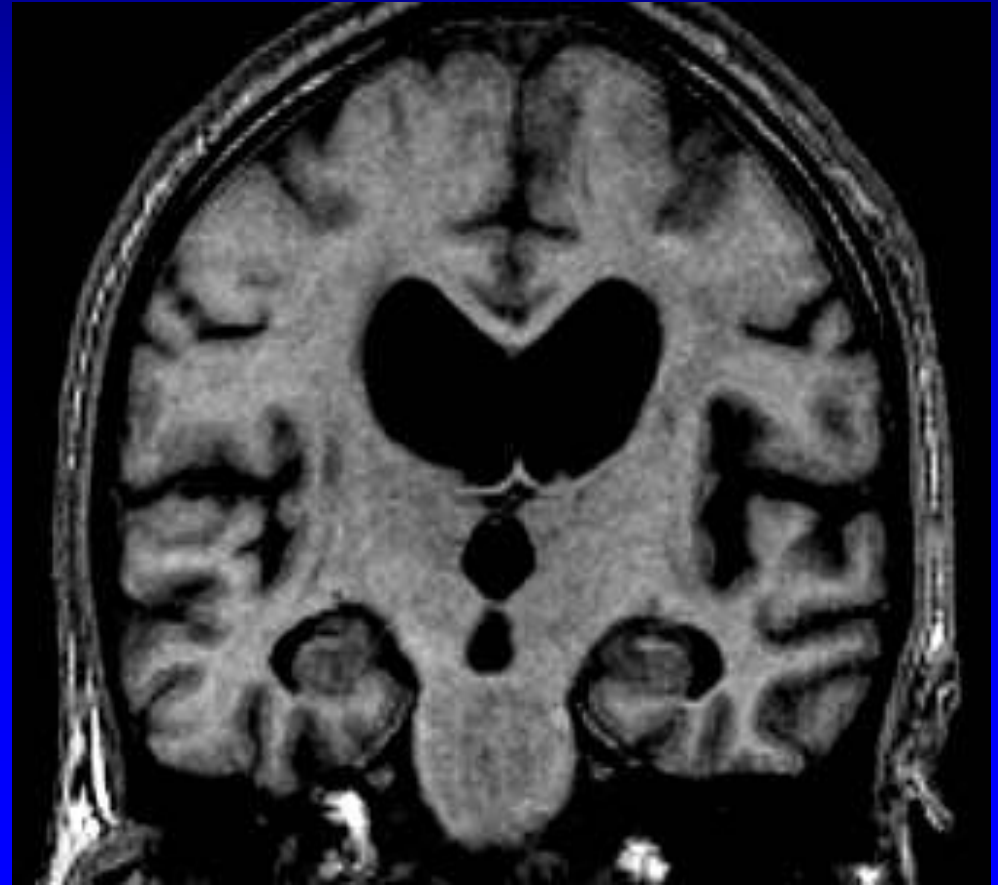
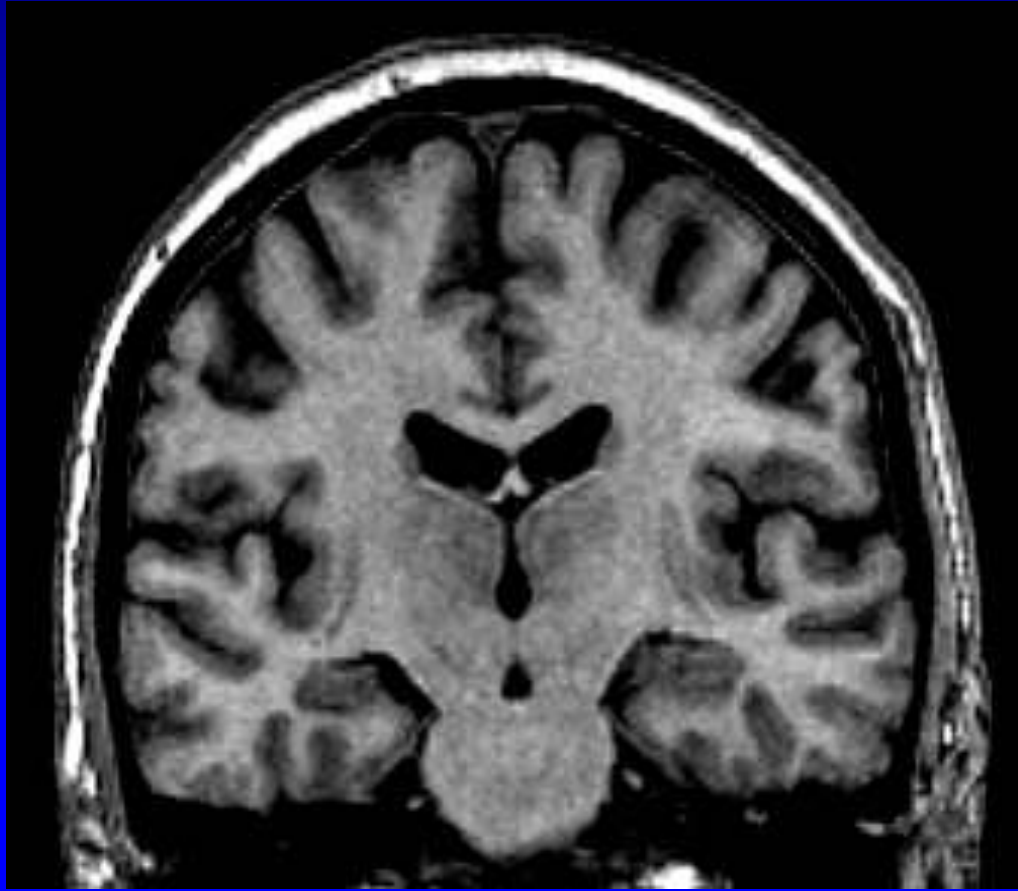
		Etiology			
		Degen-erative	Vascular	Psychiatric	Medical conditions
Clinical classification	Amnesic MCI	AD		Depr	
	Multiple domain	AD	VaD	Depr	
Non-amnesic MCI	Single domain	FTD			
	Multiple domain	DLB	VaD		

# Strukturální MRI a AN

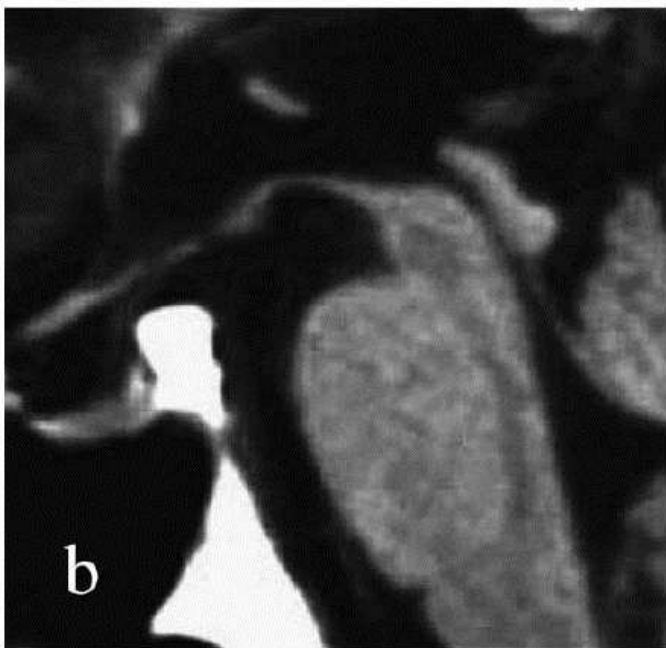
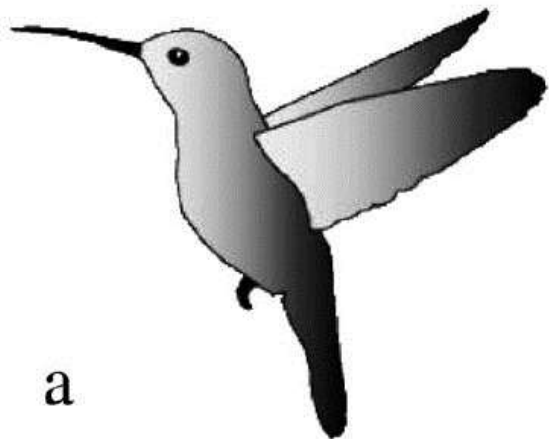
- **MRI:** senzitivita 80-94%, specificita 60-100%
- Kopírují progresi patologie NFT: entorhinální kortex, hipocampus - T a P laloky - F laloky
- Rychlost progrese atrofie/1rok (globální a MTL): 0.3-0.5% v 70-80 letech vs. 2-3% u AN, korelace s kognitivním výkonem
- **Volumetrická měření**
- **VBM:** denzita/koncentrace šedé/bílé hmoty



# HIPPOCAMPUS



# MRI markery PSP



ELSEVIER

Journal of the Neurological Sciences 210 (2003) 57–60

Journal of the  
**Neurological  
Sciences**

[www.elsevier.com/locate/jns](http://www.elsevier.com/locate/jns)

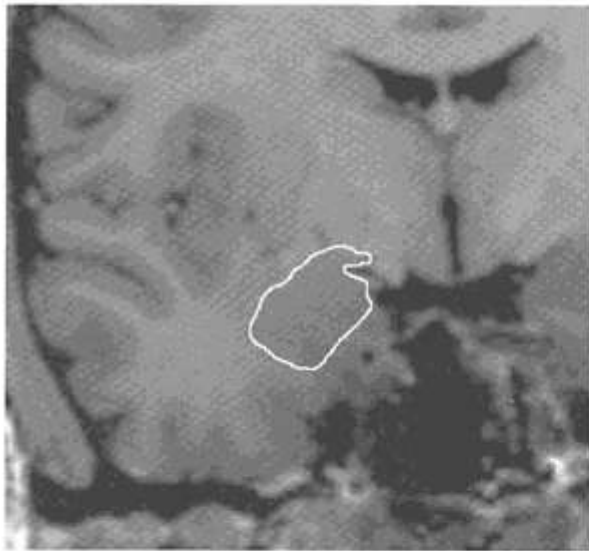
## Study of the rostral midbrain atrophy in progressive supranuclear palsy

Naoko Kato\*, Kimihito Arai, Takamichi Hattori

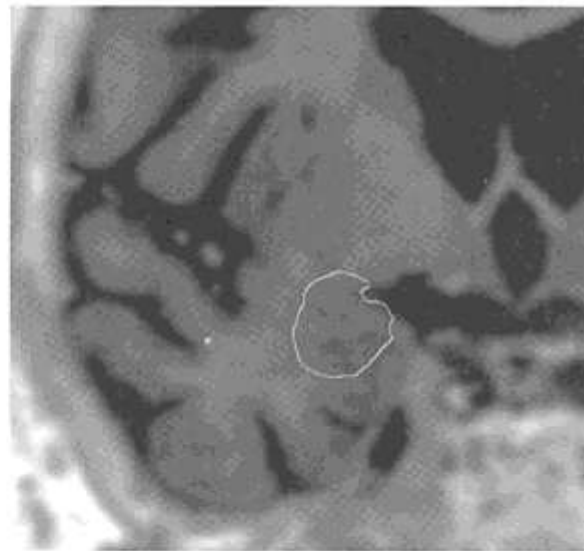
*Department of Neurology, Chiba University Graduate School of Medicine, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8670, Japan*

Received 9 April 2002; received in revised form 30 October 2002; accepted 3 January 2003

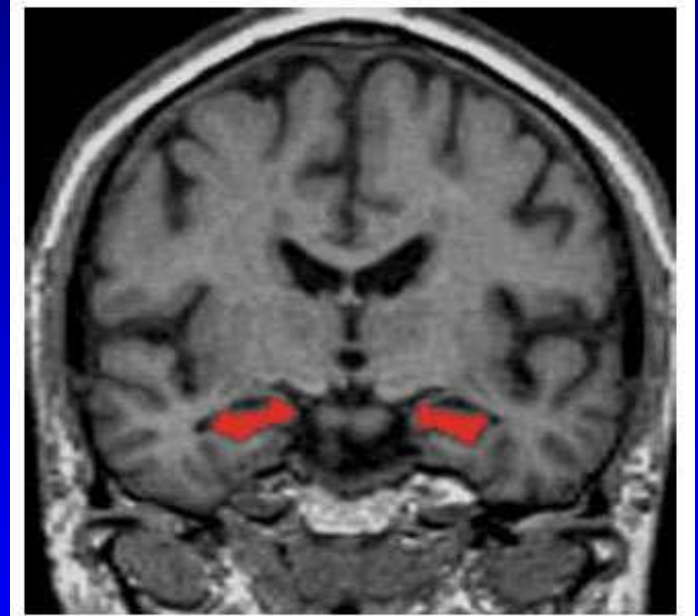
# Strukturální a funkční zobrazovací metody (MRI)



Obr. Ia. MR volumetrické měření pravé amygdaly u zdravého jedince.

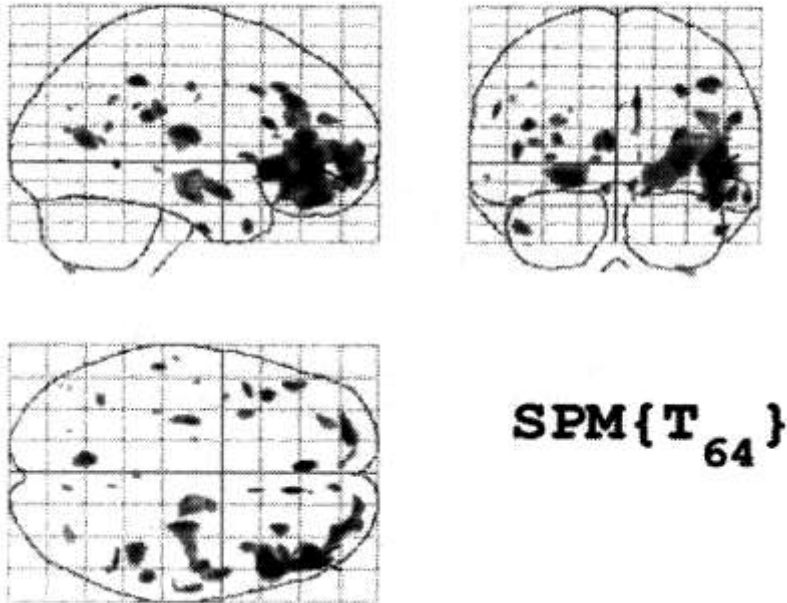


Obr. Ib. MR volumetrické měření pravé amygdaly u nemocné s Alzheimerovou chorobou.

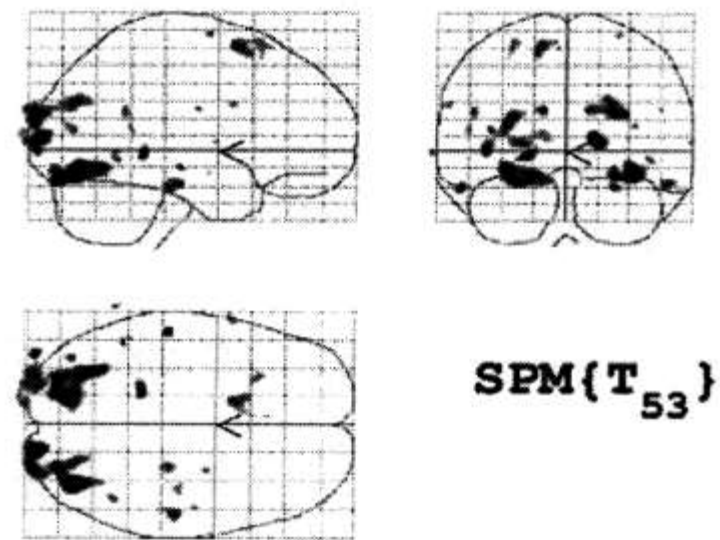


# Kortikální atrofie: VBM u demence

(A) **TIV: Loss in PD**



**TIV: Loss in PDD**



(Burton et al., 2004)

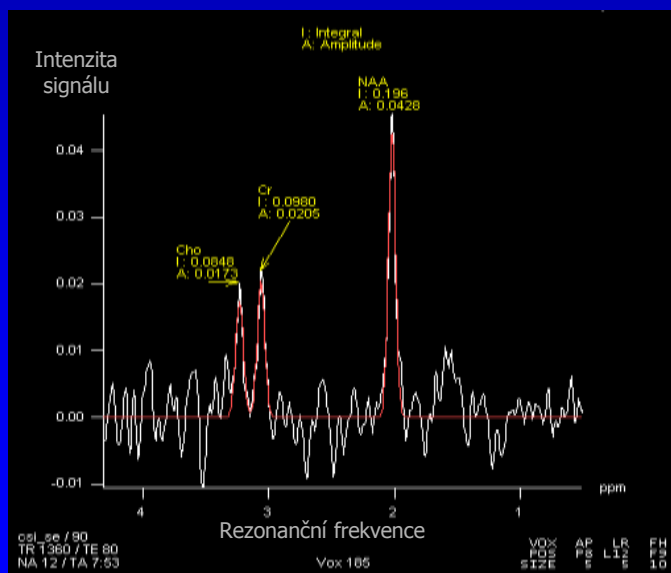
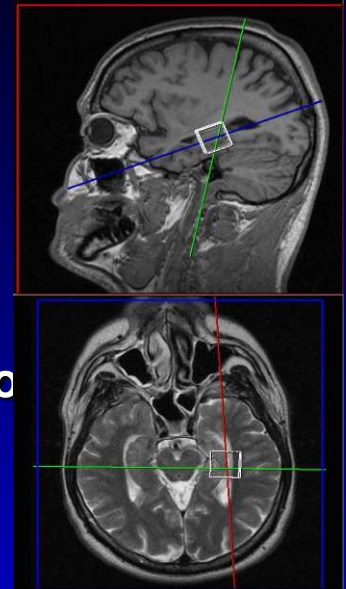
# Další potenciální **MRI** markery

- **MRS** – měří mozkové metabolity (NAA): u AN snížení v hipocampu, PCC, T-P lalocích, koreluje s kognitivním výkonem
- **DWI/DTI**: mikroskopický pohyb molekul vody v mikrostruktuře tkání – detekuje ztrátu anisotropie pohybu (*hippoc. DWI: MCI-AN; Kantarci, 2005*)
- **f-MRI** – hodnotí BOLD odezvu – aktivační studie

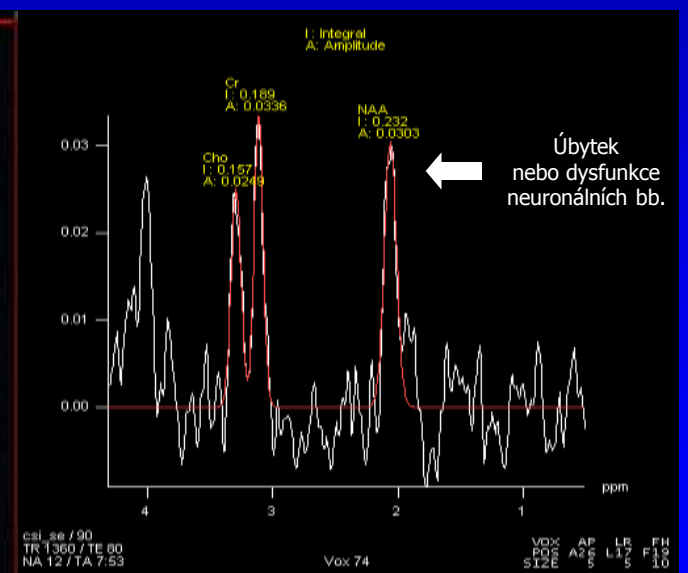
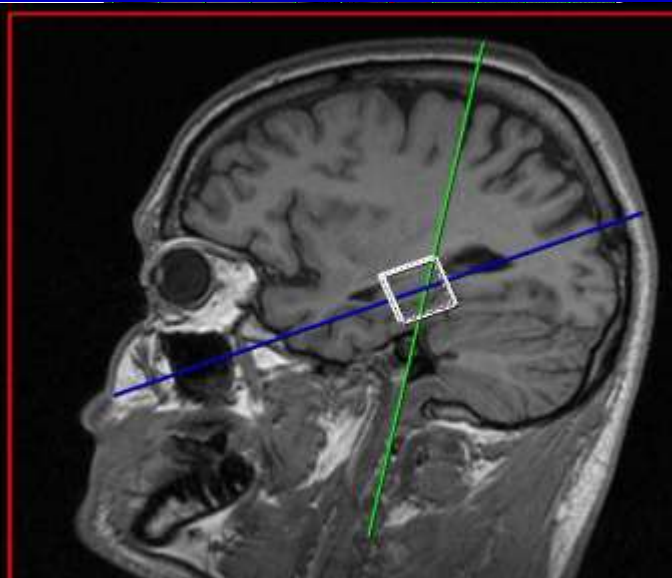
# MR spektroskopie

Protonová magnetická rezonanční spektroskopie ( $^1\text{H}$  MRS) byla zavedena do klinického používání zač. 90. let 20. století. Umožňuje stanovení důležitých sloučenin (např. NAA, GABA) v mozkové tkáni *in vivo* - „neinvazivní biopsie“

- neurochemický profil – cca 15 metabolitů a jejich koncentrace v umoc zvoleném objemu
- spektrum je specifické pro určitou lokalizaci a určité onemocnění
- změny na MRS před strukturální lézí



Normální nález



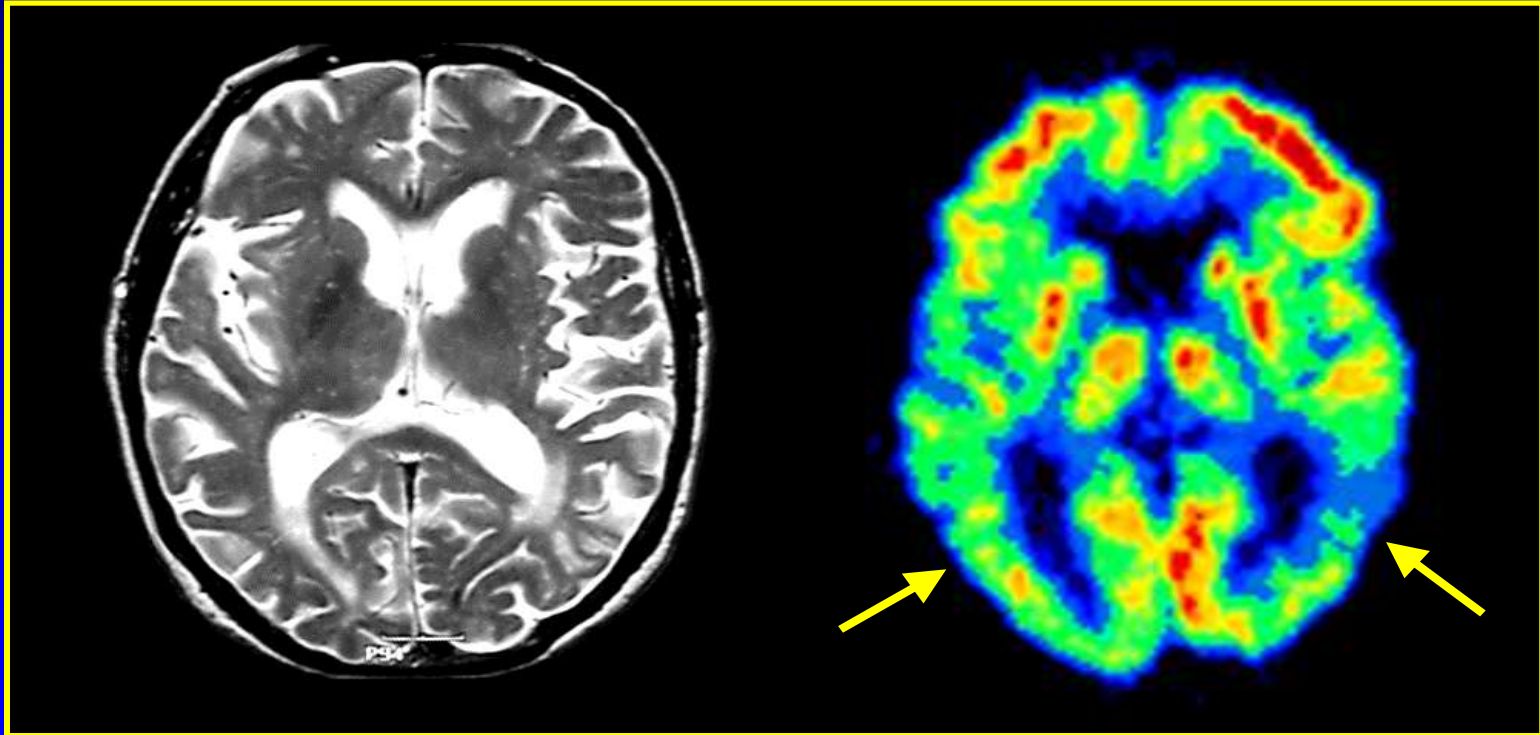
Snížení koncentrace NAA

Brázdil

# Funkční zobrazování a AN: SPECT, PET

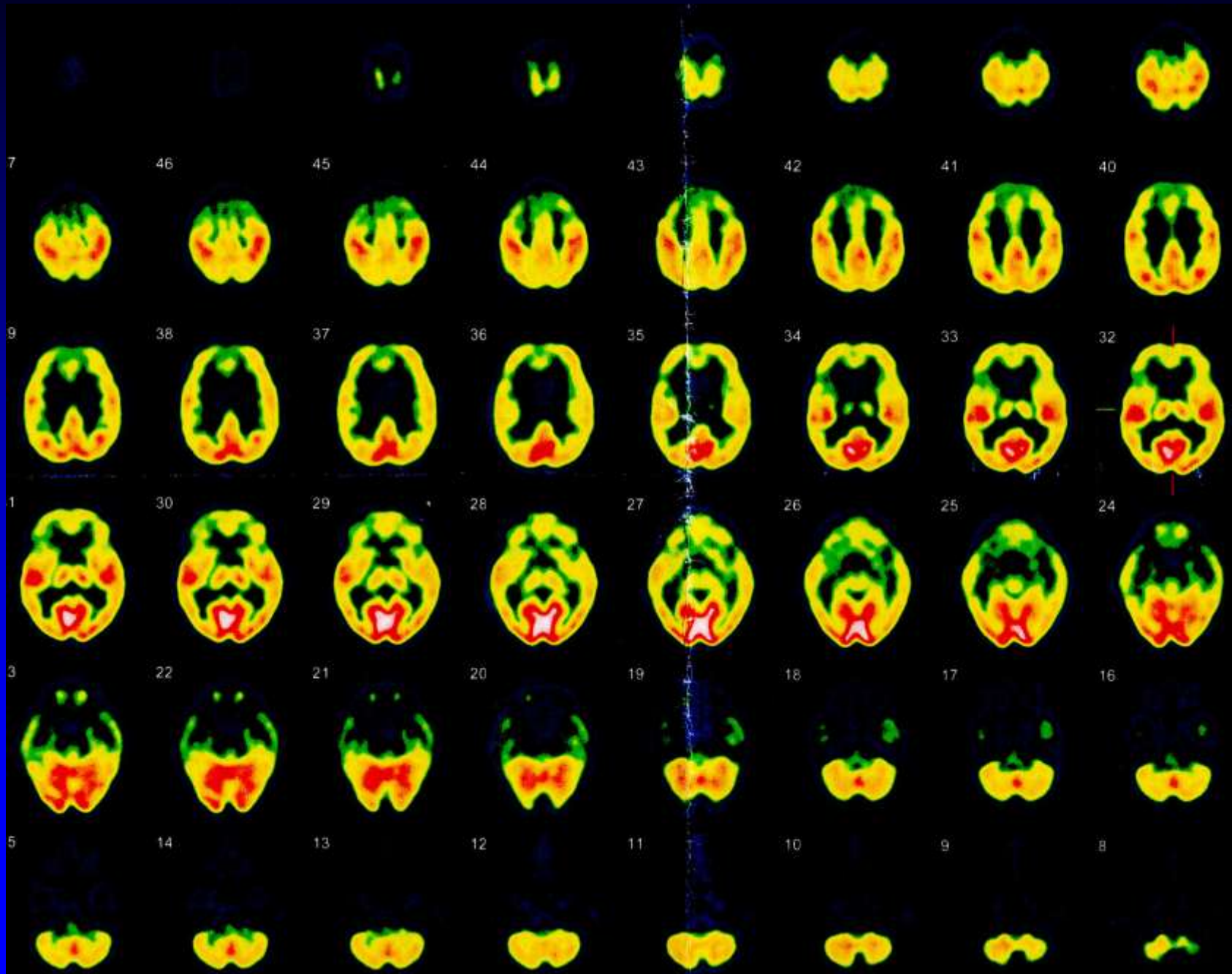
- **HMPAO-SPECT** (prostorové rozlišení: 7-8mm)
- **FDG-PET** (prostorové rozlišení : 3-5mm)
- Kopírují progresi A  $\beta$ -amyloidu, > oblastí než strukturální MRI: P-T oblasti, PCC, později F laloky, korelace s kognitivním výkonem (*Anchisi, 2005*)
- **Receptorový PET**:  $^{11}\text{C}$  ligand s afinitou k amyloid. plakám – **PIB** molekula (*Klink, 2004; Fagan, 2006; Kemppainen, 2006; Mintun, 2006* )

# SPECT u AD



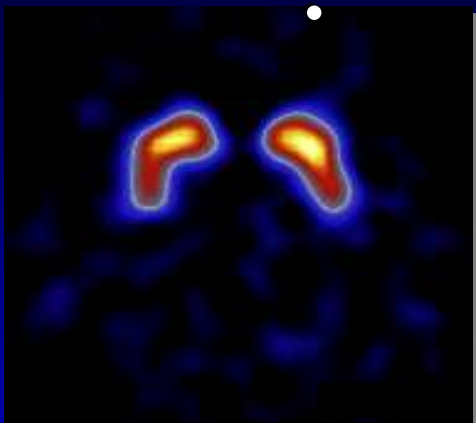
Courtesy of Gary Small, MD, University of California, Los Angeles



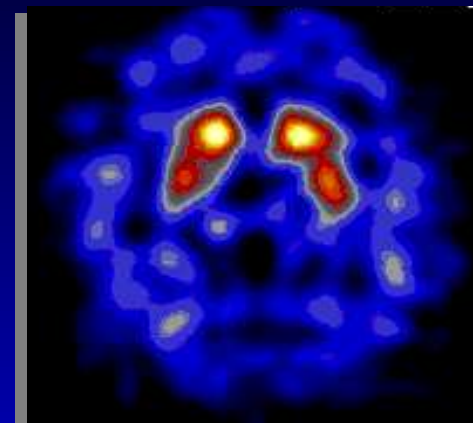
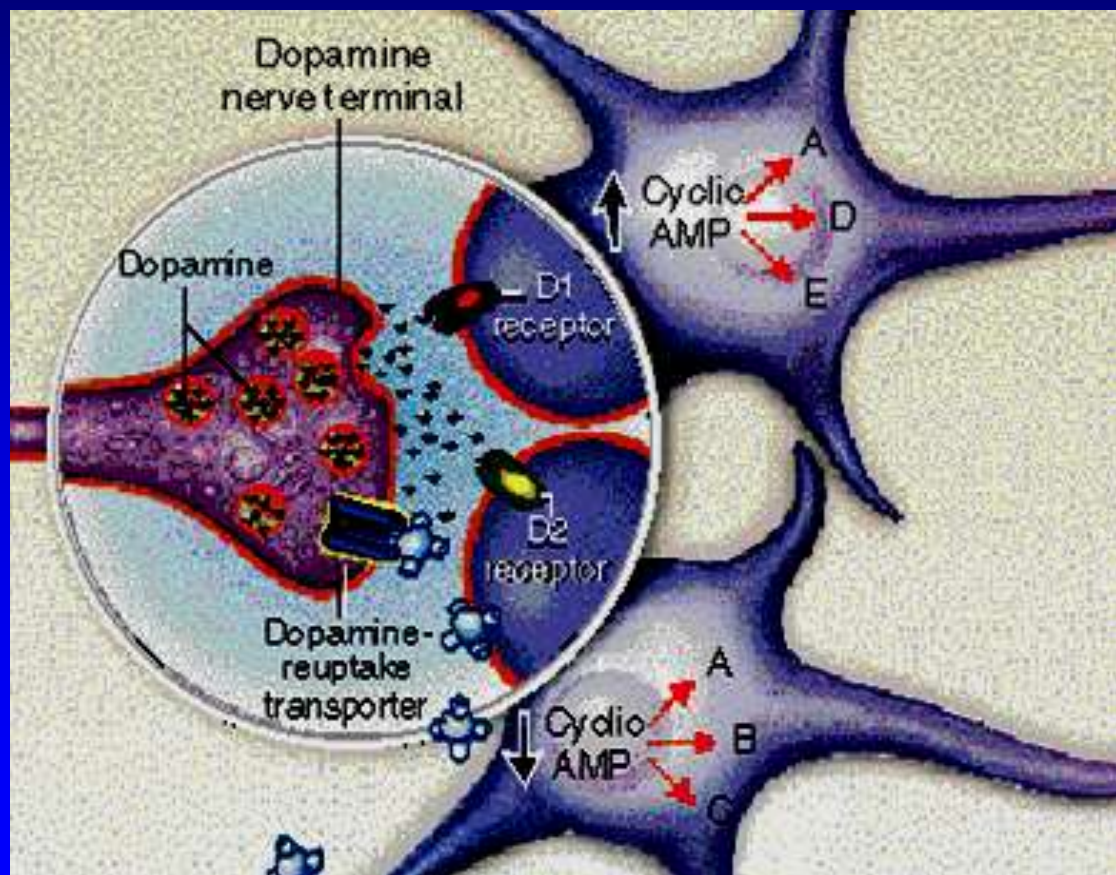


# Parkinsonova nemoc

## Dopaminergní synapse

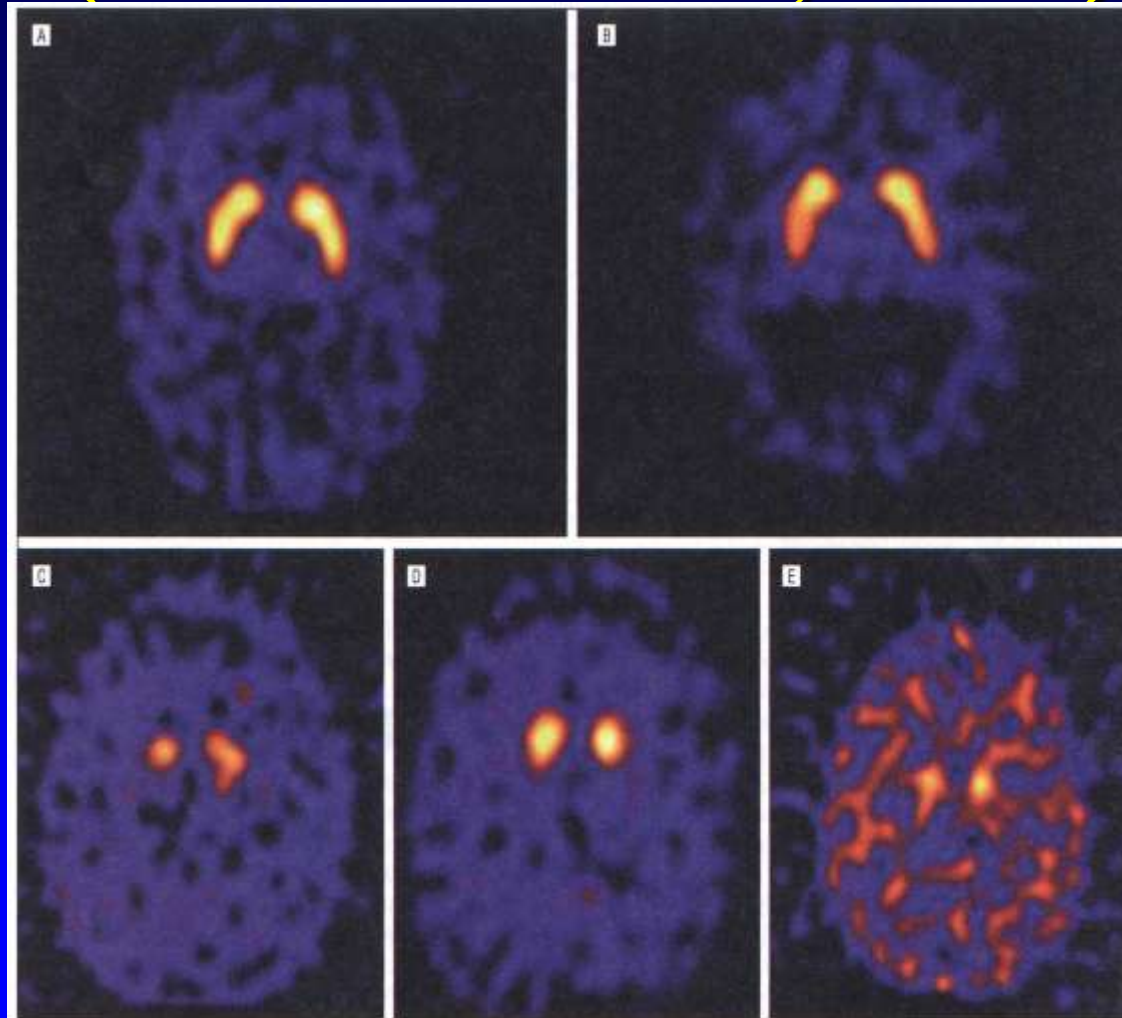


**Pre-synaptický  
dopaminový  
transportní  
ligand**



**Post-synaptický  
D2 dopaminový  
receptorový  
ligand**

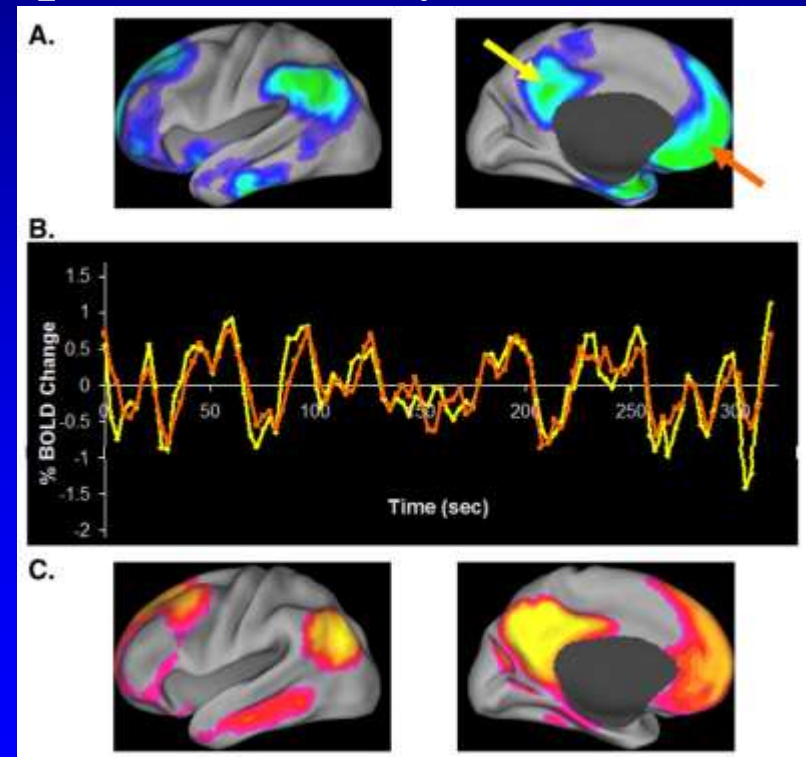
# FP-CIT SPECT: DLB (O'Brien et al., 2004)



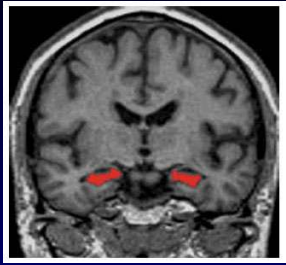
**Figure 2.** Iodine 123–radiolabeled 2 $\beta$ -carbomethoxy-3 $\beta$ -(4-iodophenyl)-*N*-(3-fluoropropyl) nortropine with single-photon emission computed tomographic images. A, A healthy older control subject. B, Subjects with Alzheimer disease. C, Subjects with dementia with Lewy bodies. D, Subjects with Parkinson disease. E, Subjects with Parkinson disease with dementia.

# Default mode mozková síť

- **Mozková aktivita pozorovaná za stavu pasivní vizuální fixace nebo klidového stavu** „Low-frequency fluctuations“ (f do 0,1 Hz)
- Síť neuronů snižující svou aktivitu v průběhů cílených úkolů - tzv. „**deaktivace**“
- Úloha nejasná:
  - vnitřní aktivita určující reakce mozku,
  - hodnocení informací z vnitřního i vnějšího prostředí,
  - úloha v paměťových procesech?

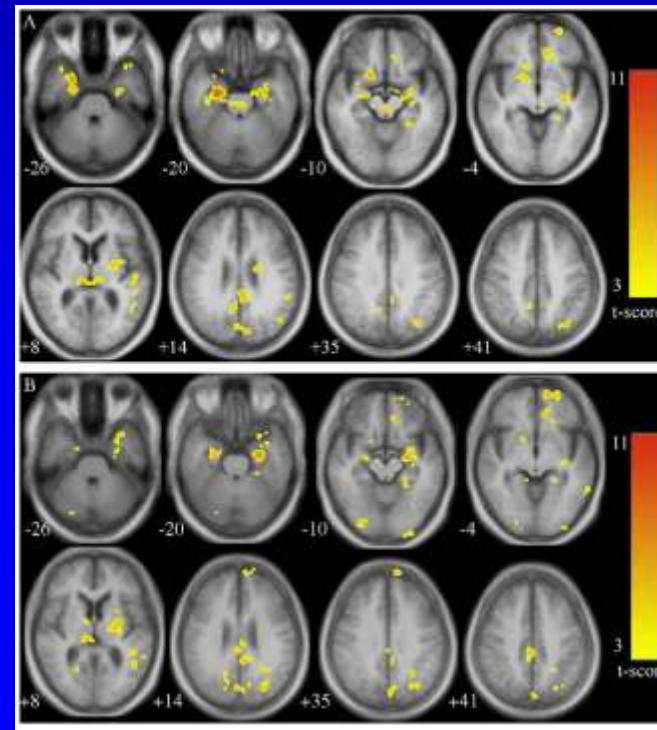
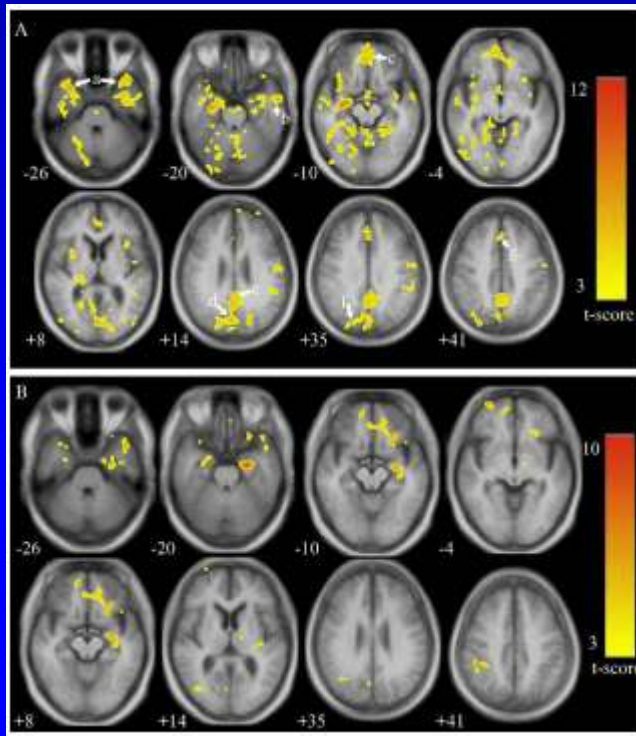


Gusnard a Raichle, 2001



# Default mode síť u AD

- **Snížení “klidové“ aktivity** v PCC, precuneu a hippocampu u pacientů s AN (*Greicius, 2004*)
- **Snížení konektivity** mezi R hipp a oblastmi zapojenými do DMS, ztráta stranové asymetrie (*Wang, 2006*)

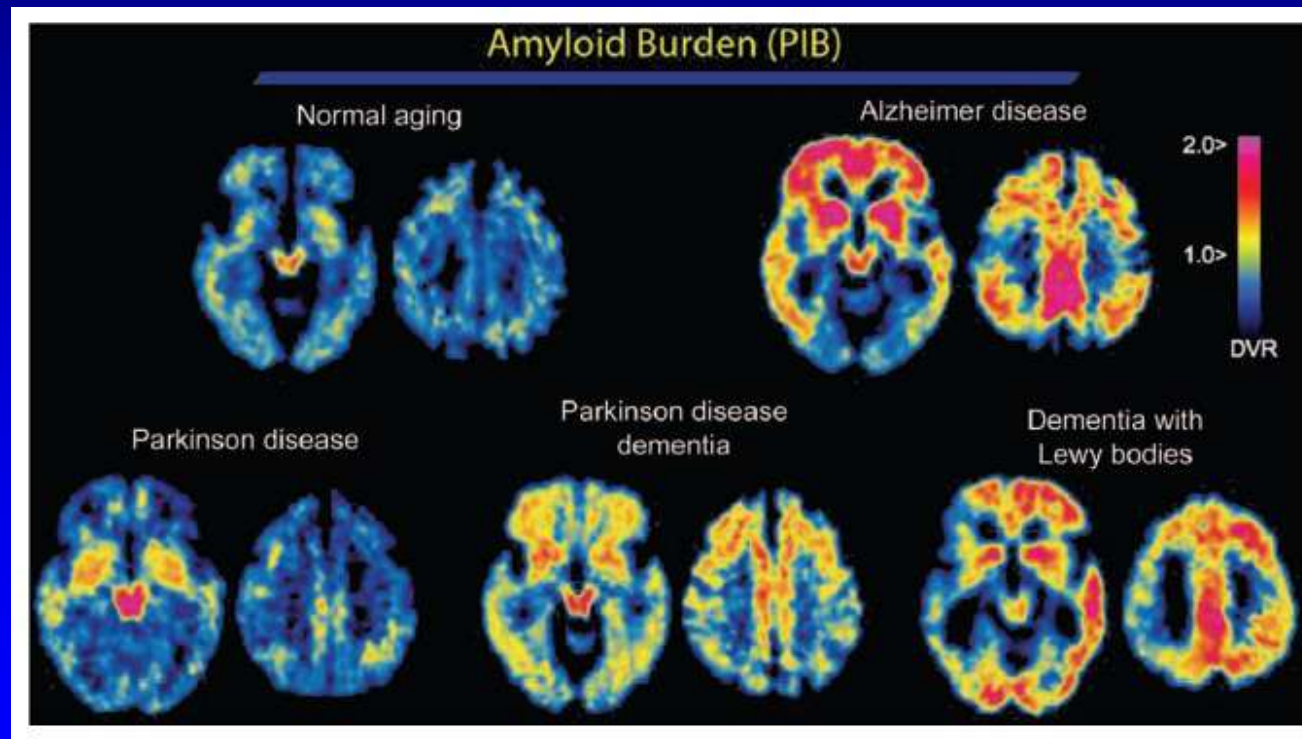


Dobrovolníci

Pac. s AD

# Funkční zobrazovací metody: PIB PET

- PIB molekula:  $^{11}\text{C}$  radioligand s afinitou k amyloidním plakám:  $\text{AN} \geq \text{DLB} > \text{PND}$



- **Doporučené postupy pro diagnostiku Alzheimerovy nemoci a dalších onemocnění spojených s demencí**

**Ressner P, Hort J, Rektorová I, et al. za SKN  
ČNS ČSNN 2008**

## Neurodegenerativní demence

Neurodegenerative Dementias

doc. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.  
Centrum pro kognitivní  
poruchy a demence  
I. neurologická klinika  
LF MU a FN u sv. Anny v Brně  
Pekařská 53  
656 91 Brno  
e-mail: irena.rektorova@fnusa.cz

Přijato k recenzi: 30. 1. 2009  
Přijato do tisku: 31. 3. 2009

Recenzenti:

doc. MUDr. Jakub Hort, Ph.D.  
doc. MUDr. Aleš Bartoš, Ph.D.  
MUDr. Robert Rusina, Ph.D.

**EFNS GUIDELINES**

# EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease

J. Hort<sup>a</sup>, J. T. O'Brien<sup>b</sup>, G. Gainotti<sup>c</sup>, T. Pirttila<sup>d,†</sup>, B. O. Popescu<sup>e</sup>, I. Rektorova<sup>f</sup>, S. Sorbi<sup>g</sup>  
and P. Scheltens<sup>h</sup> on Behalf of the EFNS Scientist Panel on Dementia

<sup>a</sup>Memory Disorders Clinic, Department of Neurology, Charles University in Prague, Second Faculty of Medicine and Motol Hospital, Prague, Czech Republic; <sup>b</sup>Institute for Ageing and Health, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK; <sup>c</sup>Neuropsychology Service, Policlinico Gemelli/Catholic University, Rome, Italy; <sup>d</sup>Department of Neurology, Kuopio University Hospital, Kuopio, Finland; <sup>e</sup>Department of Neurology, University Hospital, 'Carol Davila' University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania; <sup>f</sup>First Department of Neurology, Masaryk University and St. Anne's Hospital, Brno, Czech Republic; <sup>g</sup>Department of Neurological and Psychiatric Sciences University of Florence, Italy; and <sup>h</sup>Department of Neurology and Alzheimer Center, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands



# **AN: Nová diagnostická kritéria – po 27 letech!**

**Recommendations from the National Institute on Aging  
and the Alzheimer's Association workshop**

**Publikováno v Alzheimer's & Dementia, 5/2011**

- **Jack et al.: Úvod**
- **McKhan et al.: Doporučení pro dg AN**
- **Albert et al.: Doporučení pro dg MCI při AN**
- **Sperling et al., Doporučení pro dg preklinického stadia AN**

# Dg AN, McKhan et al., 2011

- 1. dg demence
- Kognitivní nebo behaviorální symptomy interferují s funkcí (ADL, pracovní aktivity)
- Jedná se o změnu oproti dřívějšímu stavu
- Není vysvětleno deliriem nebo psychiatrickou diagnózou
- Anamnéza od nemocného plus pečovatele plus objektivizace deficitu (bedside vyšetření nebo neuropsychologie)

# Dg AN, McKhan et al., 2011

- **Kognitivní nebo behaviorální změny: 2 z následujících domén:**
- Poruchy recentní paměti
- Porucha myšlení a úsudku (řešení komplexních problémů)
- Deficit ve vizuospaciálních funkcích
- Porucha řeči (vč. čtení, psaní)
- Změny v chování, osobnosti

# Dg AN, McKhan et al., 2011

- **Pravděpodobná AN:**
- Pomalý počátek a postupná progrese, bez průkazu COM a charakterických rysů pro jiný typ demence, 1 kognitivní deficit amnestický nebo neamnestický
- **Možná AN**
- Pravděpodobná nebo možná AN s průkazem patofyziologického procesu AN
- Patofyziologicky prokázaná AN (patologický průkaz)
- Demence, která není pravděpodobně AN

# 1. Pravděpodobná AN

- 1. Splňuje kritéria demence a dokumentovaný typický časový průběh
- 2. Deficit v 1 z následujících kognitivních domén:
  - Amnestický kognitivní deficit (učení, vybavování)
  - Neamnestický kognitivní deficit (řeč, vizuospaciální funkce, agnosie, exekutivní funkce – porucha myšlení a úsudku)
- 3. **Pravděpodobná AN s průkazem kauzální genetické mutace** (APP, PSEN1 a PSEN2)
- 4. **Pravděpodobná AN s dokumentovanou progresí kognitivního deficitu** (pečovatel plus formální testování)

# **Pravděpodobná AN podporovaná pozitivitou biomarkerů**

- **A $\beta$  (PET, MMM)**
- **Neuronální poškození (MMM tau, FDG-PET, strukturální MRI mozku)**
- **Jasně negativní- pozitivita buďto v markeru pro ukládání A $\beta$  nebo v markeru pro neuronální postižení (“intermediate“)- jasně pozitivní**

# Možná AN

- **Přítomnost typických i atypických klinických příznaků nebo atypického časového průběhu (svědčící pro jinou dg)**
- **Atypické symptomy plus biomarkery svědčící pro patofyziologii AN**
- **A $\beta$  (PET, MMM)**
- **Neuronální poškození (MMM tau, FDG-PET, strukturální MRI mozku)**
- **Biomarkery (jasně pozitivní!) svědčí pro patofyziologický proces AN, ale atypický klinický obraz – může se jednat o koincidenci 2 a více onemocnění mozku**
- **Biopsie mozku prokazuje AN i přes atypický klinický obraz – může ale znamenat koincidenci 2 a více onemocnění mozku!**

# Demence, která pravděpodobně není AN

- 1. Nesplňuje klinická diagnostická kritéria AN
- 2a - Bez ohledu na splnění klinických kritérií pro AN jedná se o HIV, Huntingtonovu nemoc nebo jiný typ demence zřídka se vyskytující v koincidenci s AN onemocněním či efektem léků;
- 2b - Bez ohledu na splnění klinických kritérií pro AN jsou oba typy biomarkerů podporující patofyziologický proces AN negativní



# Postup při dg pravděpodobné demence

- Anamnéza od pacienta a pečovatele
- Skríníngová škála ke zjištění deficitu, neuropsychologické vyšetření
- Použití diagnostických kritérií (DLB, VAD, FTLD)
- **Biologické markery** demence (biochemické vyšetření -CSF, zobrazovací strukturální a zobrazovací funkční vyšetření mozku)