

Časná diagnostika demencí s příznaky parkinsonismu

Irena Rektorová

Centrum pro kognitivní poruchy

1. Neurologická klinika LFMU

FN u sv. Anny

Aplikované neurovědy, CEITEC MU, Brno

Obsah přednášky

- **Demence u Parkinsonovy nemoci (PND), demence s Lewyho tělísky (DLB) – diagnostika**
- **MCI a časné klinické a paraklinické markery PN a demencí s LB – „State of the art“**
- **Klidové mozkové sítě (funkční MRI) – naše výsledky**
- **Dif. dg. demencí s projevy parkinsonismu**

Demence u PN, DLB - prevalence

- **PND**

- Prevalence demence u PN **31.5%**

(Aarsland, 2005)

- Incidence: **4 - 6 x častěji** ve srovnání s kontrolami

(Hobson, 2004, de Lau 2005, Aarsland 2001)

- 8-letá kumulativní prevalence **78%** (Aarsland, 2003)

- **DLB**

- Prevalence 0-5%, tvoří až 30% všech demenci

Klinická diagnostická kritéria

- **Parkinsonova nemoc: PDS UK Brain Bank kritéria: (Gibb et al, JNNP 1988)**
- **Demence u PN (Emre et al., Mov Disord 2007)**
- **Demence s Lewyho tělísky (McKeith et al, Neurol 1996; DLB Consortium: McKeith et al, Neurol 2005)**

Dg PN

- bradykineze a nejméně jeden z následujících příznaků:
- svalová rigidita
- klidový třes (4-6 Hz)
- posturální instabilita nezpůsobená primární poruchou zrakovou, vestibulární, mozečkovou nebo proprioceptivní

Dg PN dále podporují:

- jednostranný začátek
- přítomnost klidového třesu
- progresivní průběh
- přetrvávající asymetrie s těžším postižením na straně začátku
- klinické trvání 10 let a více
- významná odpověď na L-dopa (70%-100% zlepšení)
- výrazná chorea po dávce L-dopa

Diagnostika PND

- 1. Dg PN (PDBB kritéria)
- 2. Demence s postupným začátkem a pomalou progresí, diagnostikovaná anamnesticky, klinicky a pomocí vyšetření mentálních funkcí
 - **Deficit ve více než jedné kognitivní doméně**
 - Zhoršení oproti premorbidnímu stavu
 - Kognitivní deficit interferující s prováděním běžných denních aktivit

Dg PND

- **II: podpůrné symptomy**
- **1. Kognitivní**
- **2. Poruchy chování:**
 - **Apatie**
 - **Afektivní poruchy a změny osobnosti**
 - **Halucinace**
 - **Bludy**
 - **Zvýšená denní spavost**

Neuropsychologický profil kognitivní poruchy/ demence u PN

- **Porucha pozornosti**
- **Porucha exekutivních funkcí**
- **Porucha abstraktního myšlení**
- **Porucha paměti – volné vybavování x
vybavování po nápovědě**
- **Deficit ve vizuo-spaciálních funkcích**
- **Poruchy řeči**

Emre et al., 2007

DLB

(DLB Consortium, Neurology 2005)

- fluktuace kognitivních poruch (pozornost, bdělost při vyloučení deliria)
- vizuální halucinace
- spontánní motorické příznaky parkinsonismu

Příznaky podporující dg :

- behaviorální poruchy vázané na REM spánek
- senzitivita na neuroleptika
- pozitivní DAT scan

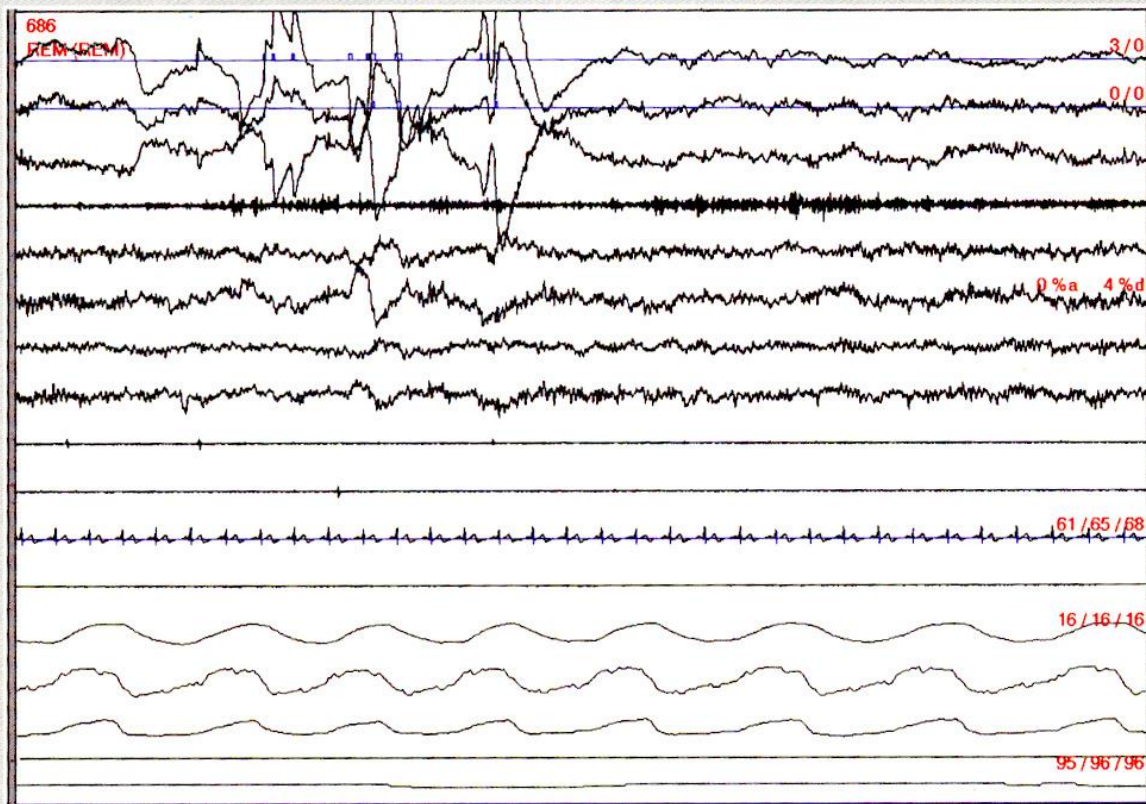
- **Časové kritérium!!**



Tabulka 1. Porucha chování v REM spánku – diagnostická kritéria dle ICSD2 (American Academy of Sleep Medicine 2005)

- A. Přítomnost REM spánku bez atonie: excesivní množství trvalé nebo intermitentní zvýšení svalového tonu v submentálním EMG nebo nadměrné fázické záškuby svalů brady nebo končetin v EMG.
- B. Alespoň jeden z následujících jevů:
 - i. V anamnéze je chování spojené se zraněním nebo s rizikem zranění nebo rušivé chování během spánku.
 - ii. Klinická manifestace abnormálního chování v REM spánku zaznamenaná při PSG.
- C. Nepřítomnost epileptiformní aktivity v EEG během REM spánku; při současném výskytu RBD a záchvatové poruchy v REM spánku musí být RBD od této poruchy jednoznačně odlišitelné.
- D. Stav nelze lépe vysvětlit jinou poruchou spánku, jiným interním, neurologickým a duševním onemocněním, užíváním léků nebo návykových látek.

Obrázek 1. Polysomnografický záznam poruchy svalové atonie v REM spánku při RBD. Svody 1–3: pohyby očí, 4: povrchový EMG mm. mentales, 5: C3–A2, 6: C4–A1, 7: O1–A2, 8: O2–A1, 9 a 10: povrchové EMG tibiales anteriores, 11: EKG, 12: dýchací zvuky – grafický záznam, 13: proud vzduchu před nosem a ústy, 14 a 15: pohyby hrudníku a břicha, 16: pulzní oxymetrie z prstu (nad touto poslední křivkou je pomocná přímková symbolizující saturaci 100%). Trvání zaznamenaného záznamu – 30 s. Na obrázku jsou patrné intenzivní rychlé pohyby očí, kolísavá, ale rozhodně zvýšená aktivita bradových svalů, desynchronizovaná EEG aktivita, svalová atonie mm. tibiales bilaterales a normální kardioventilační křivky



RBD

1/3 pacientů s PN

Většina pacientů s DLB

*Šonka K, Neurol p praxi
2008; 9: 297-299*

Diagnostika DLB

Další podpůrné příznaky

- opakované pády a synkopy
- přechodné nevysvětlitelné poruchy vědomí
- těžká autonomní dysfunkce
- halucinace v jiných modalitách
- bludy
- deprese
- relativně zachovalé meziotemporální struktury dle zobrazovacích metod (CT, MR mozku)
- hypoperfuze/hypometabolismus v okcipitálních oblastech dle vyšetření SPECT/PET mozku
- zpomalení základní aktivity a výskyt transientních ostrých vln v temporálních oblastech dle EEG
- abnormální kardiální SPECT s použitím radioligandu MIBG (metaiodobenzyl guanidine)

DLB (vs. PND): klinický obraz

- Symptomy parkinsonismu nemusí být vůbec vyjádřeny! Časová posloupnost...
- Symptomy parkinsonismu bez lateralizace (často parkinsonismus dolní ½ těla)
- L-dopa snášena, ale pouze u 1/3 signifikantní efekt!
Molloy et al., JNNP 2005
- Halucinace častější u DLB, výraznější porucha pozornosti a zejm. **zrakově-prostorových funkcí**
- Častěji senzitivita na neuroleptika !!

Lippa et al., 2007

Mírná kognitivní porucha (MCI)

MCI Subtypes

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

Defining Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease

John N. Caviness, MD,^{1*} Erika Driver-Dunckley, MD,¹ Donald J. Connor, PhD, PhD,²
Marwan N. Sabbagh, MD,² Joseph G. Hentz, MS,³ Brie Noble, BS,³ Virgilio Gerald H. Evidente, MD,¹
Holly A. Shill, MD,² and Charles H. Adler, MD, PhD¹

¹Department of Neurology, Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona

²The Cleo Roberts Center for Clinical Research, Sun Health Research Institute, Sun City, Arizona

³Section of Biostatistics, Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona

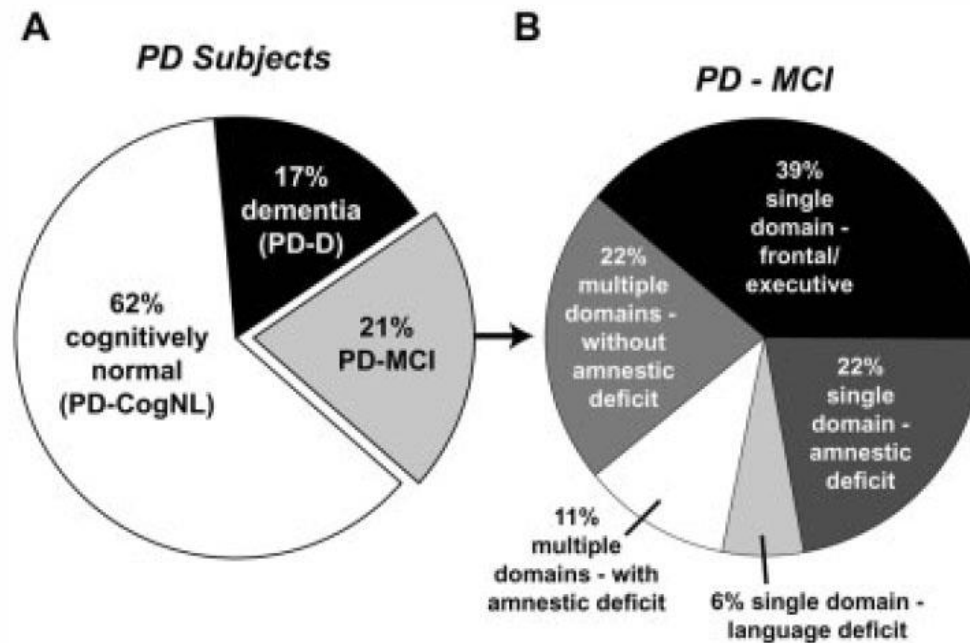
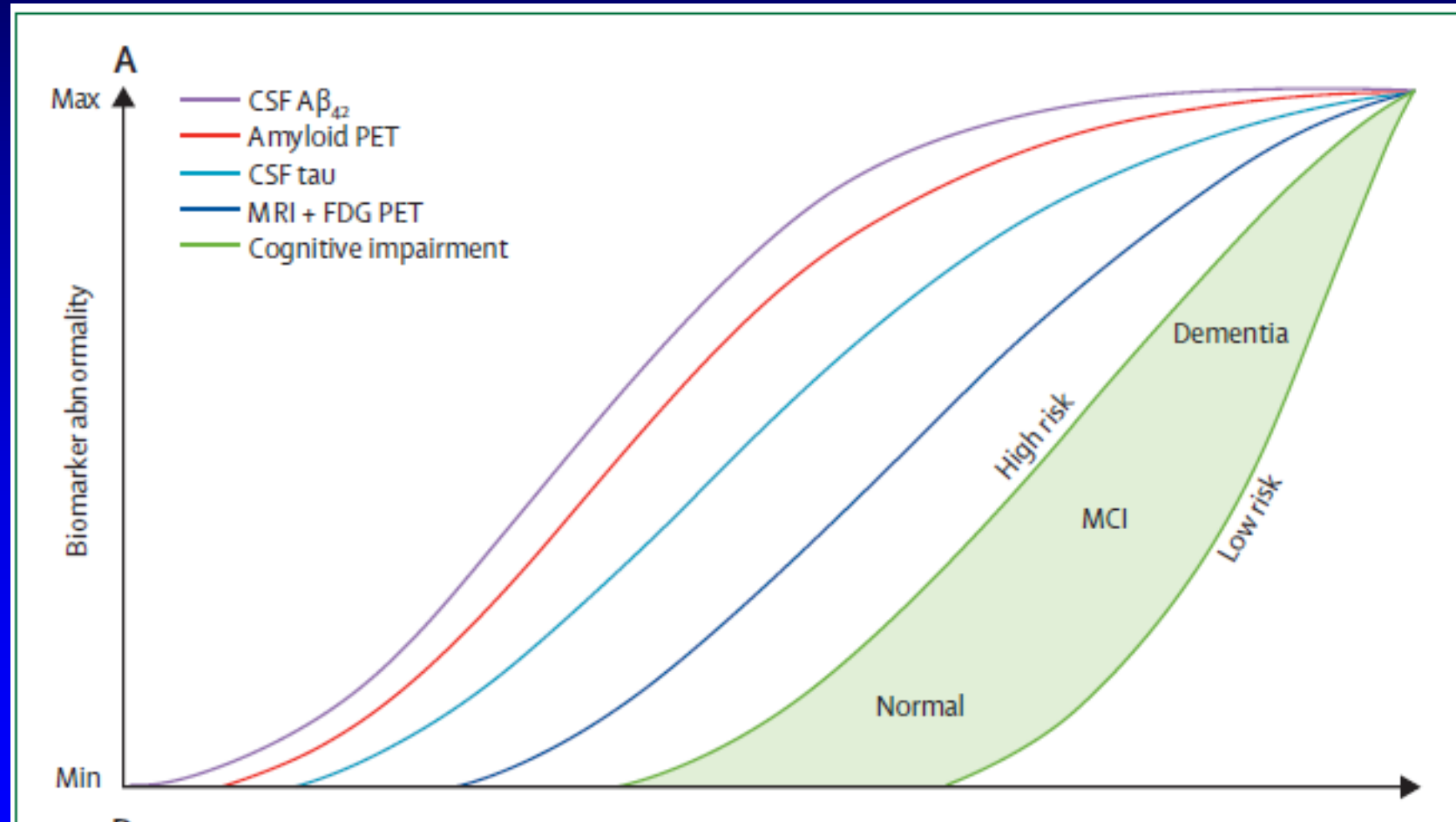


FIG. 1. Pie chart shows the relative proportion of PD-CogNL, PD-MCI, and PD-D in the PD sample (a). The relative proportion of PD-MCI types by cognitive domain classification is shown (b).

Markery pro časnou diagnostiku Alzheimerovy nemoci

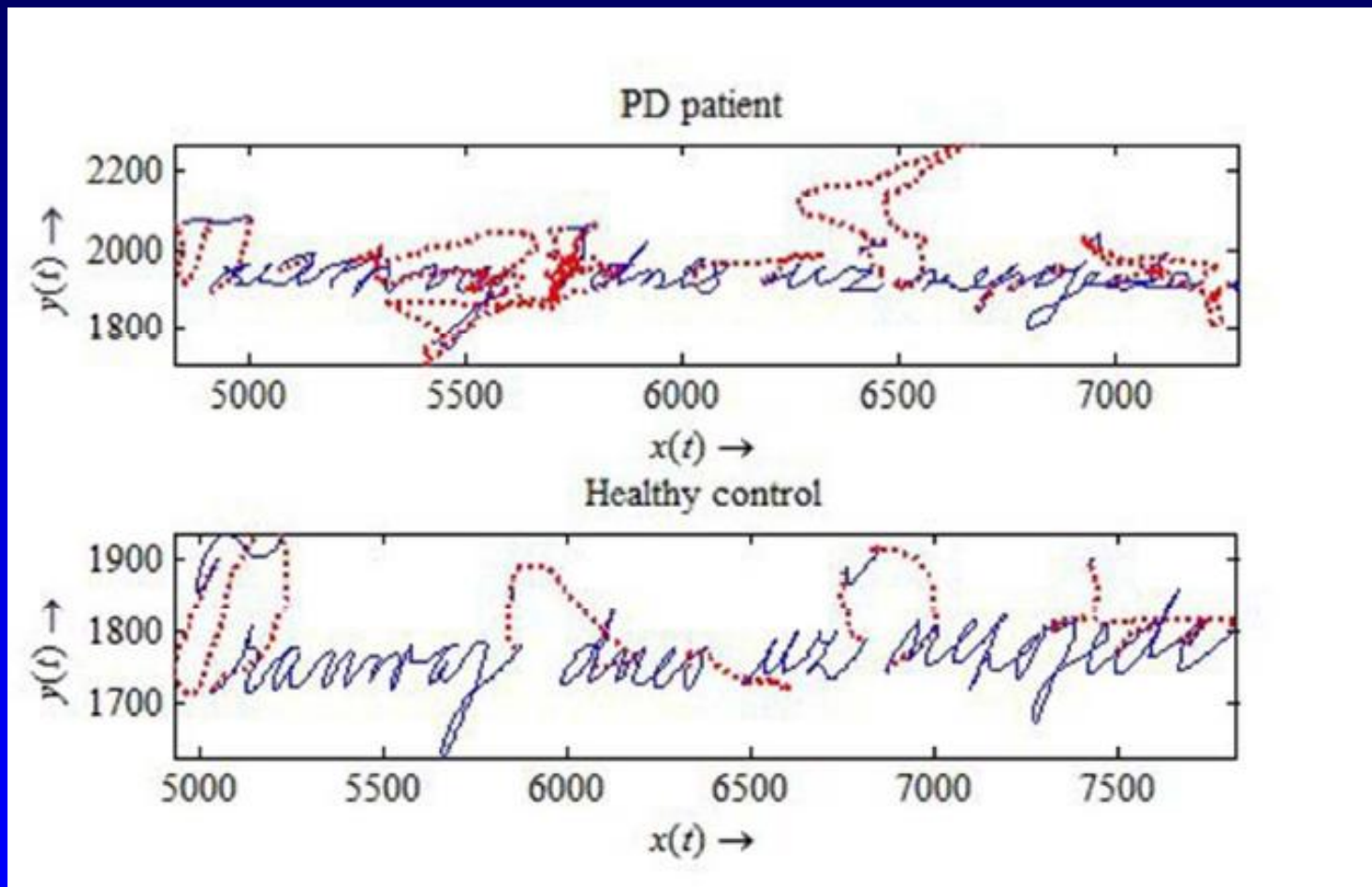


Biomarkers for Trials of Neuroprotection in Parkinson's Disease

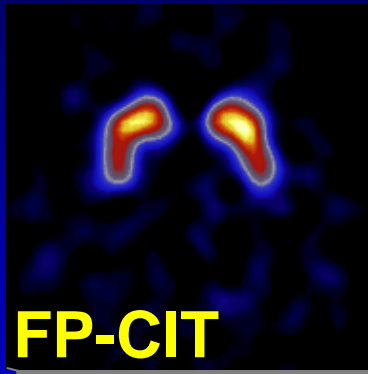
Pankaj A. Agarwal, MD, DNB, DM,¹ and A. Jon Stoessl, CM, MD, FRCPC^{1,2*}

- **Hyposmie, obstipace, mikrografie, afektivní a behaviorální symptomy, RBD** (porucha chování vázaná na REM spánek)
- **Hyperechogenita v SN – UZ, časný marker PN**
- **DAT scan** (neodliší PN od „Parkinson plus“ sy)
- **DTI MRI - ↓ FA v SN (černém jádře)**
- **FDG PET** (analýza metabolického vzorce ???)
- **Mozkomíšní mok: ↓ α -synuclein, triplet, aj.**
- **Plasma: ↓ epidermální růstový faktor**

Porucha písma u PN - hodnocení pomocí digitalizačního tabletu

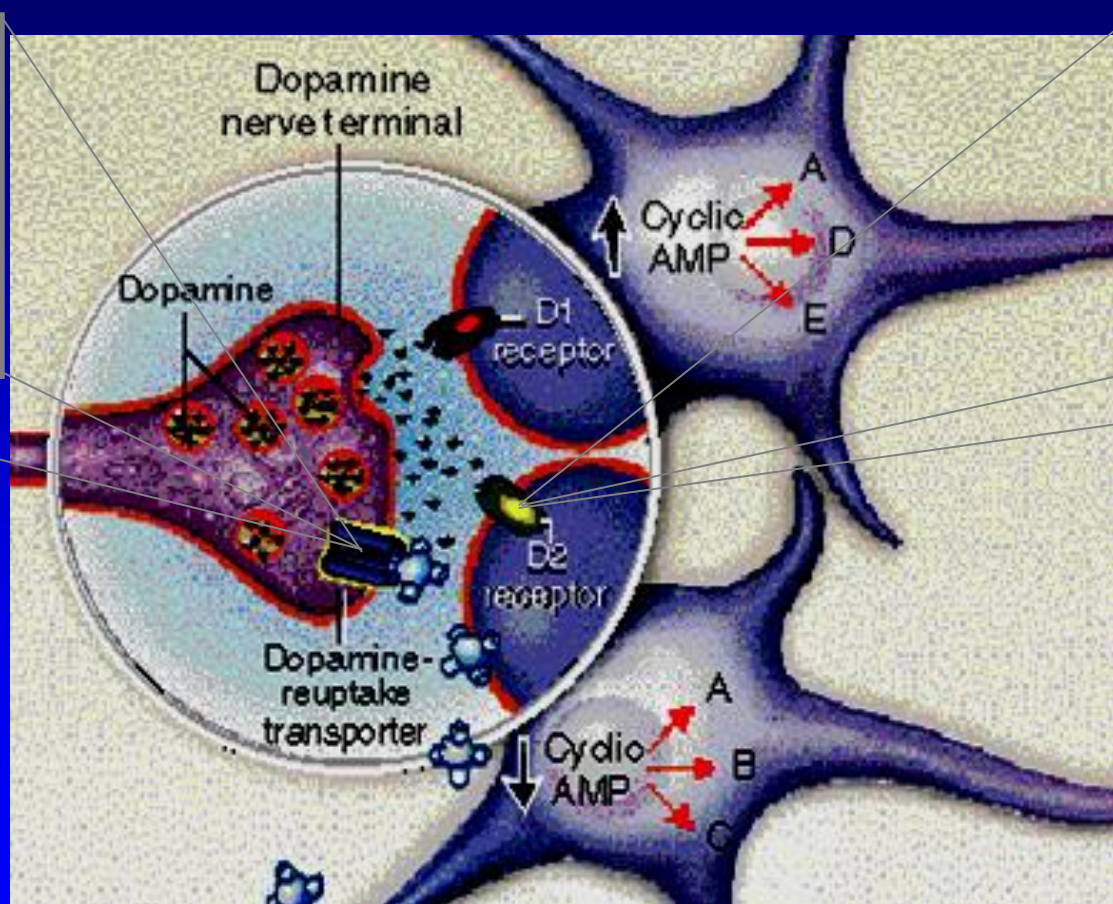


Dopaminergní synapse



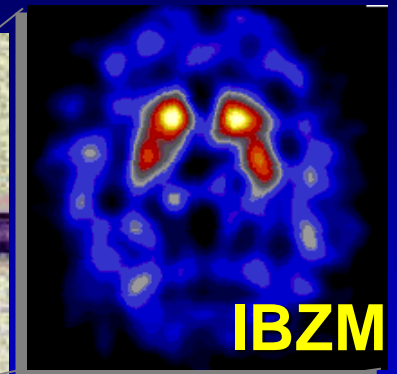
Pre-synaptic dopamine transporter ligands

- β -CIT
- I-FP-CIT
- TRODAT-1



N Eng J Med 1996; 335: 128-9

Alan I. Leshner, PhD

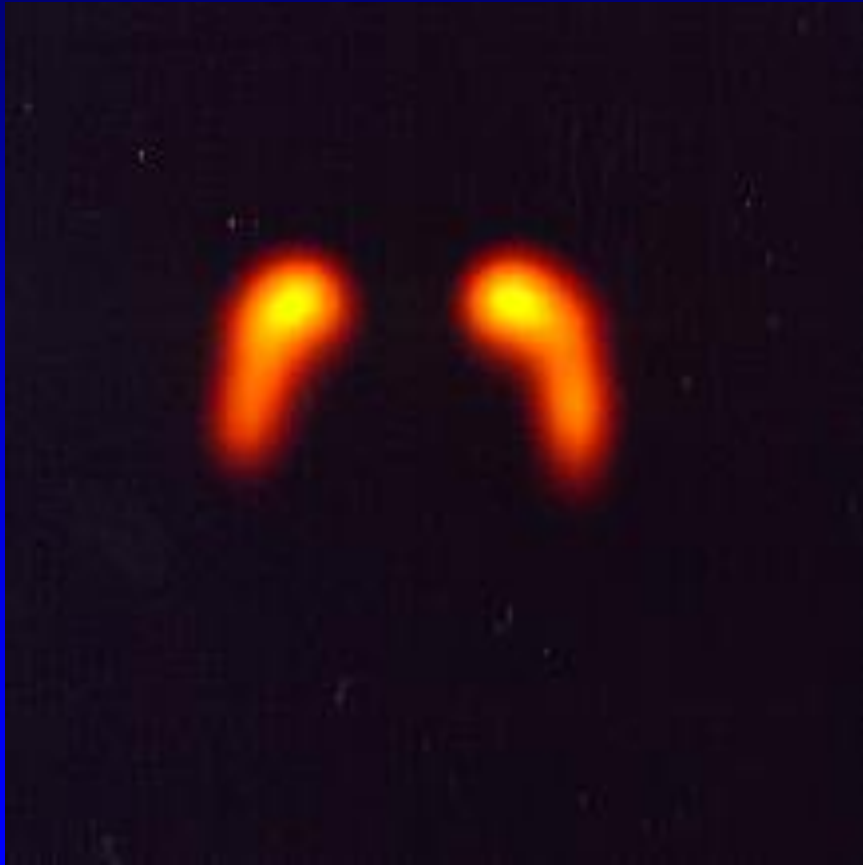


Post-synaptic D₂ dopamine receptor ligands

- Epidepride
- Raclopride

DAT scan

Zdravý dobrovolník Parkinsonova nemoc



FP-CIT SPECT (DAT scan): odliší DLB x AD

McKeith et al, Lancet Neurol 2007

Senzitivita 77,7%

pro detekci klinicky pravděpodobné DLB

Specificita 90,4%

pro vyloučení non-DLB demence

Walker, 2007, 2009:

Senzitivita 100%

Specificita 92%

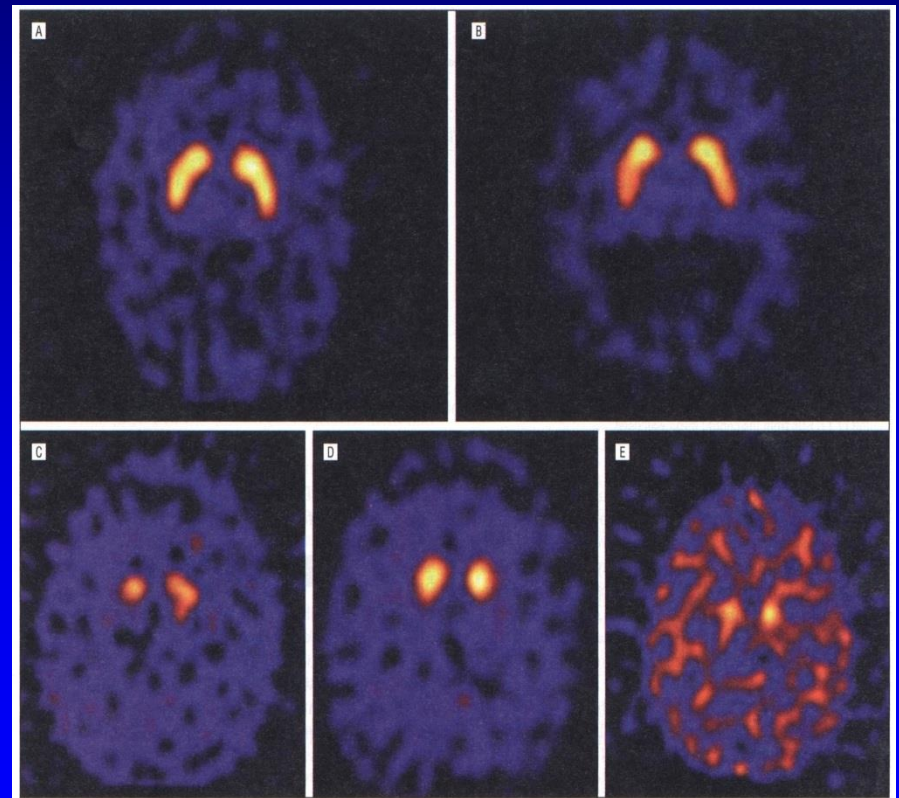
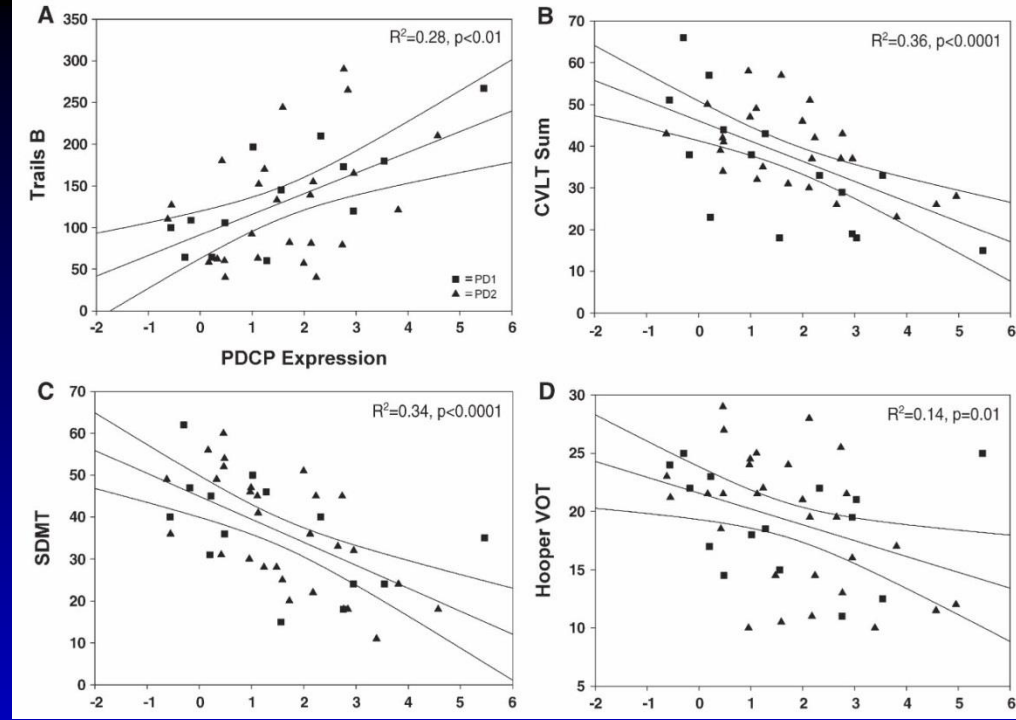
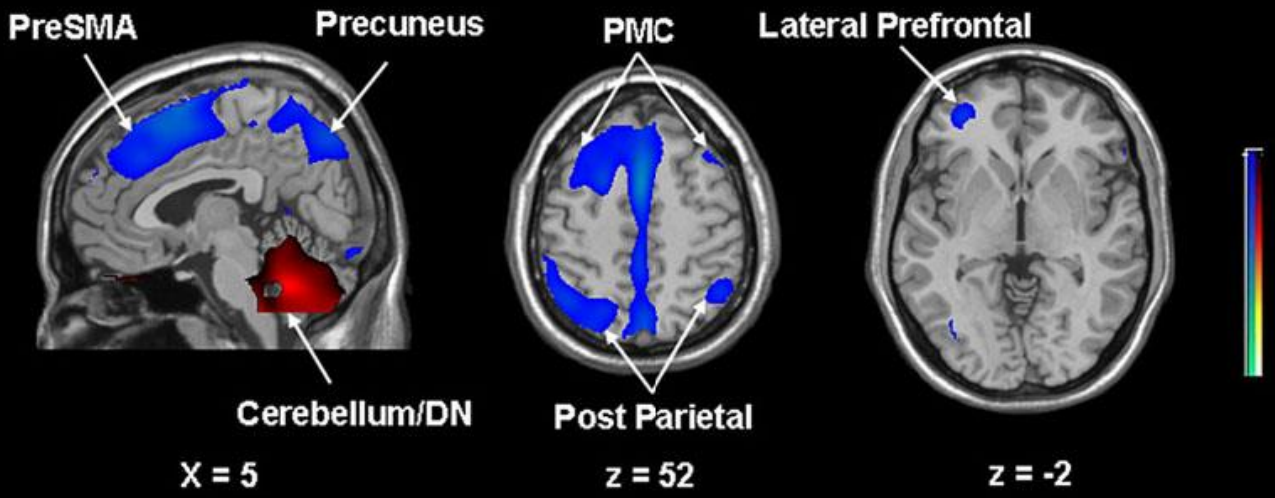


Figure 2. Iodine 123-radiolabeled 2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl) nortropine with single-photon emission computed tomographic images. A, A healthy older control subject. B, Subjects with Alzheimer disease. C, Subjects with dementia with Lewy bodies. D, Subjects with Parkinson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

- 18F-FDG PET: Analýza kognitívneho metabolického vzorce u PN



PD-Related Cognitive Pattern (PDCP)

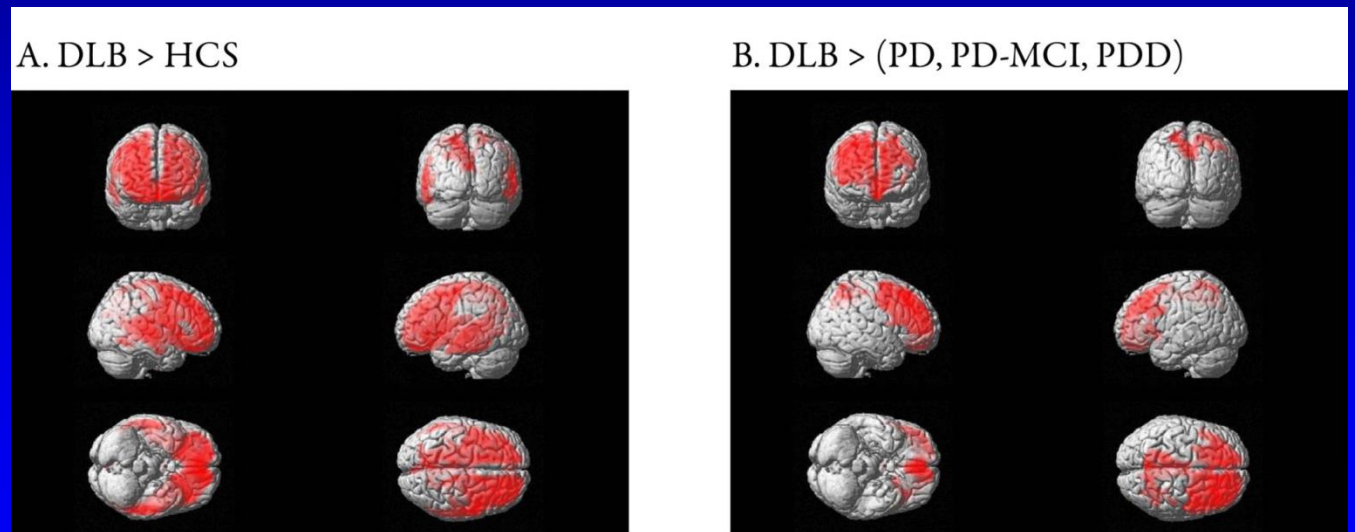


Huang, 2007
 Poston and Eidelberg, 2008

Dg PND, DLB, AN: PIB PET

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

U DLB – PiB PET
koreluje s kognitivním
výkonem



Mozkomíšní mok a markery pro dg a progresi PN

TABLE 2. Biochemical/Molecular Biomarkers (e.g., in CSF/Plasma)

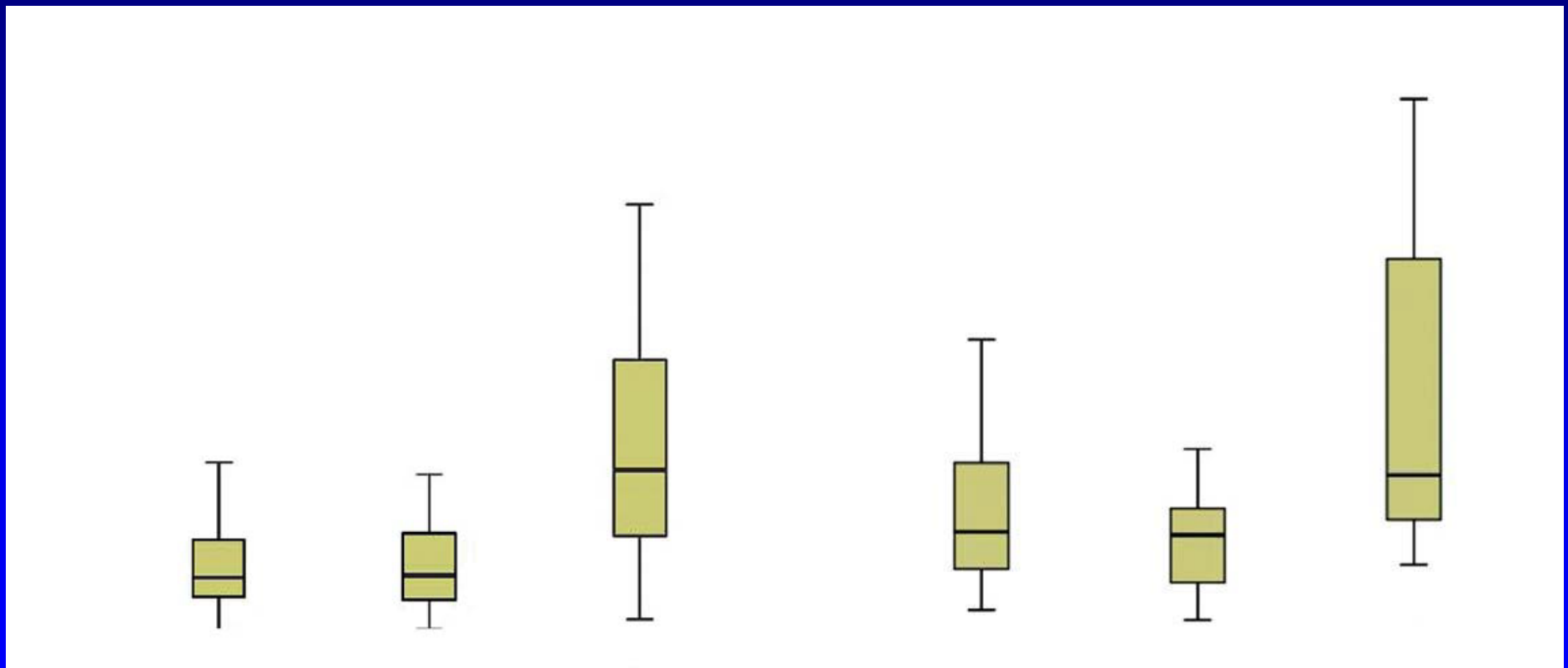
Biomarker	Advantages	Drawbacks	Comments
Alpha-synuclein	Levels ↓ in CSF; of potential use in PD diagnosis ¹²⁰ ; most studied chemical marker in PD	Less useful for tracking disease progression ¹²⁰	Combination of these and other CSF markers may be more useful in diagnosis and possibly progression ^{121,131,132} ; Aβ142 and Tau more useful biomarkers for AD; role in PD under evaluation
DJ-1	Levels ↓ in CSF; of potential use in PD diagnosis ¹²⁰		
Aβ142	Levels ↓ in CSF, especially with cognitive impairment ¹²⁷	Less useful for tracking disease progression	
Tau	May be helpful in differentiating PD from other neurodegenerative disorders, particularly in combination with alpha-synuclein levels ¹³²	Levels ↓ ^{121,122,127} or ↑ ¹²⁸ in PD CSF; exact usefulness unclear	

DLB

$A\beta_{42}/\tau$

$A\beta_{42}/P\text{-}\tau$

Kaerst et al., 2012



AD

DLB

PD

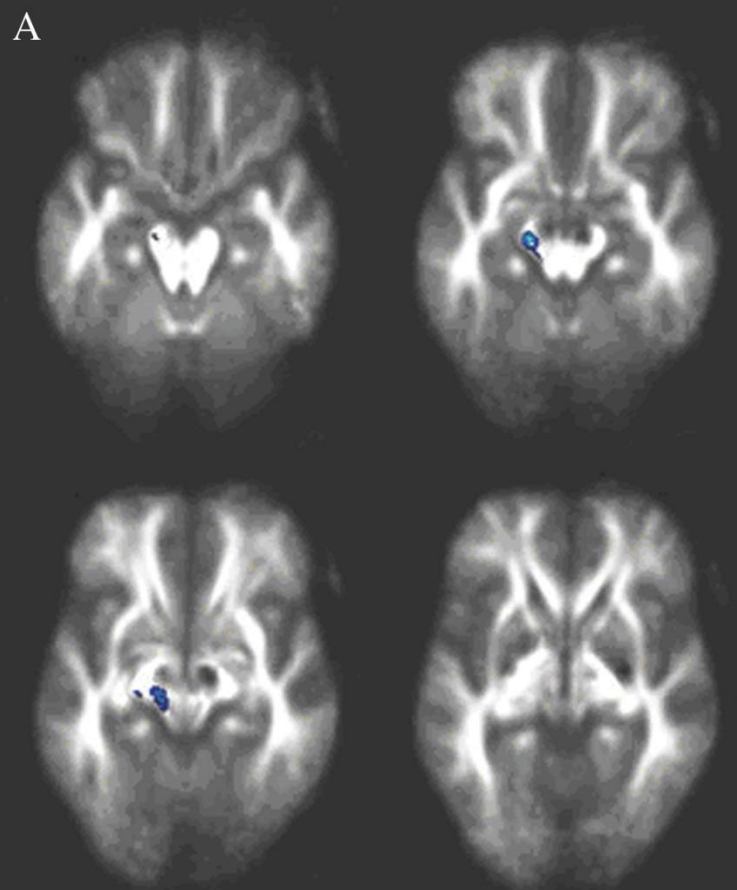
AD

DLB

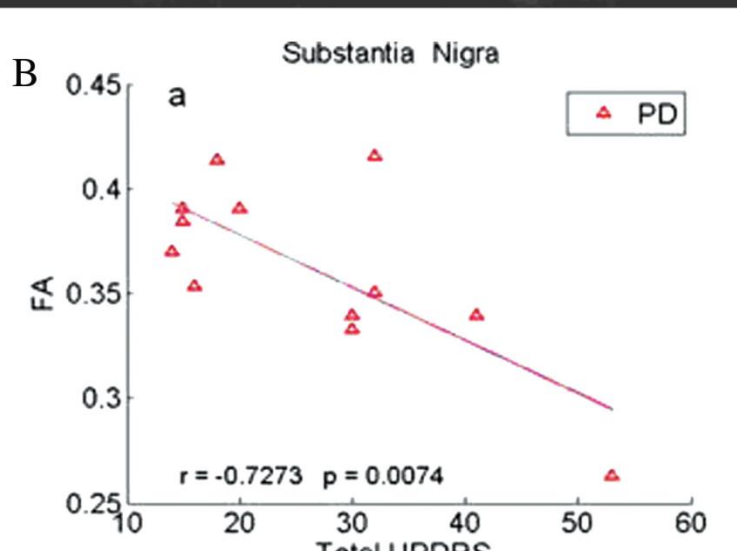
PD

DTI MRI

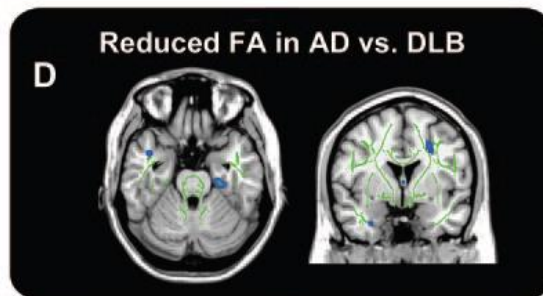
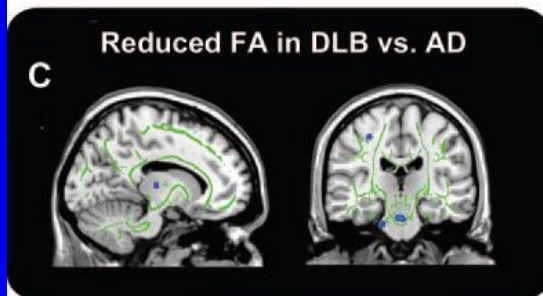
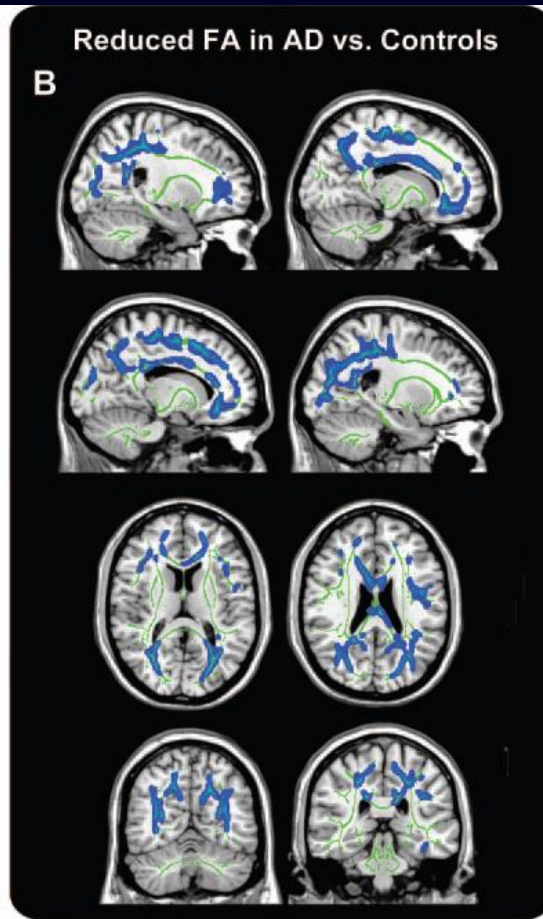
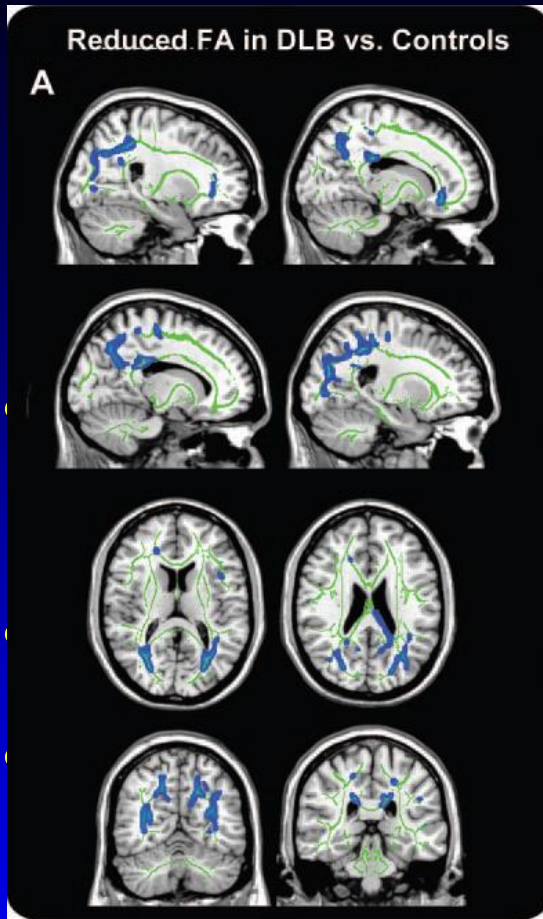
↓ FA v SN
(černém jádře)



u PN



Zhan et al., 2012

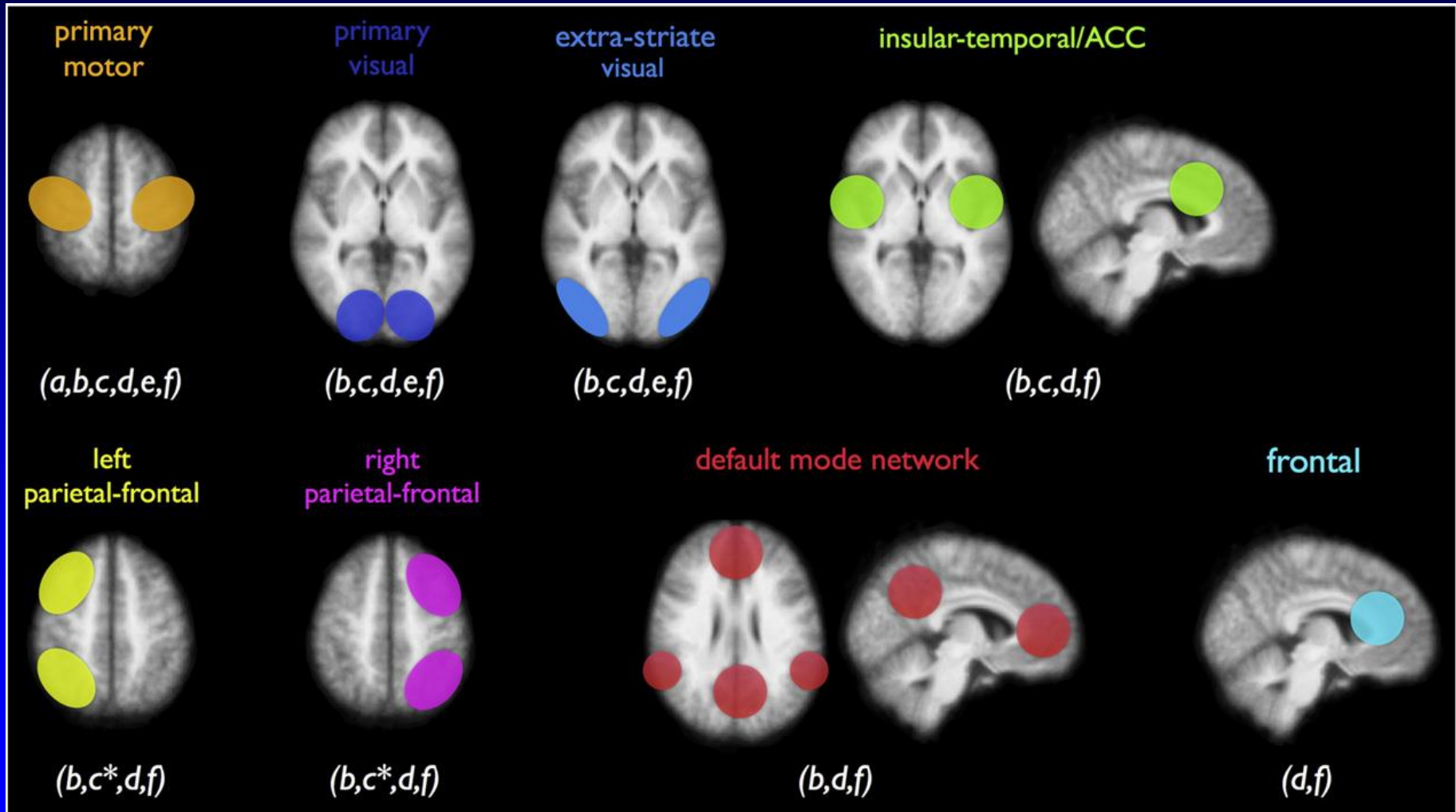


DTI MRI u DLB

↓ FA v

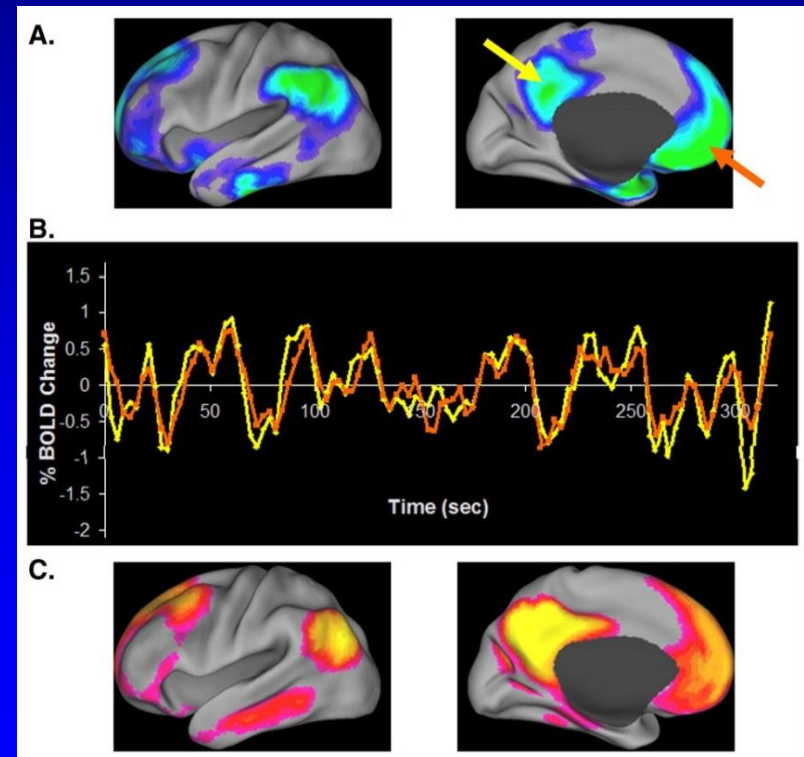
**P-0 oblastech,
pontu a thalamu**

Funkční MRI: klidové mozkové sítě



„Default mode“ mozková síť (DMN)

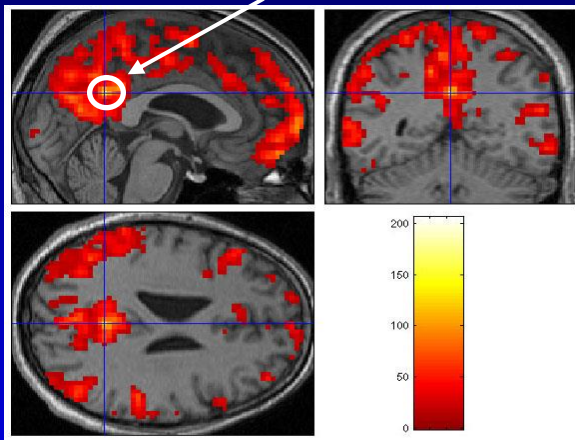
- Síť neuronů snižující svou aktivitu v průběhů cílených úkolů - tzv. „deaktivace“
- Úloha nejasná:
 - **vnitřní aktivita** určující reakce mozku,
 - hodnocení informací z vnitřního i vnějšího prostředí,
 - úloha v paměťových procesech?



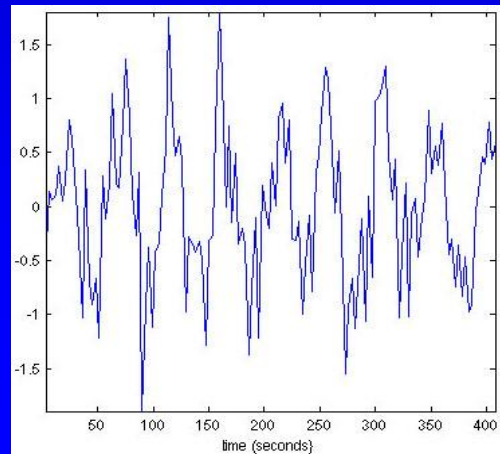
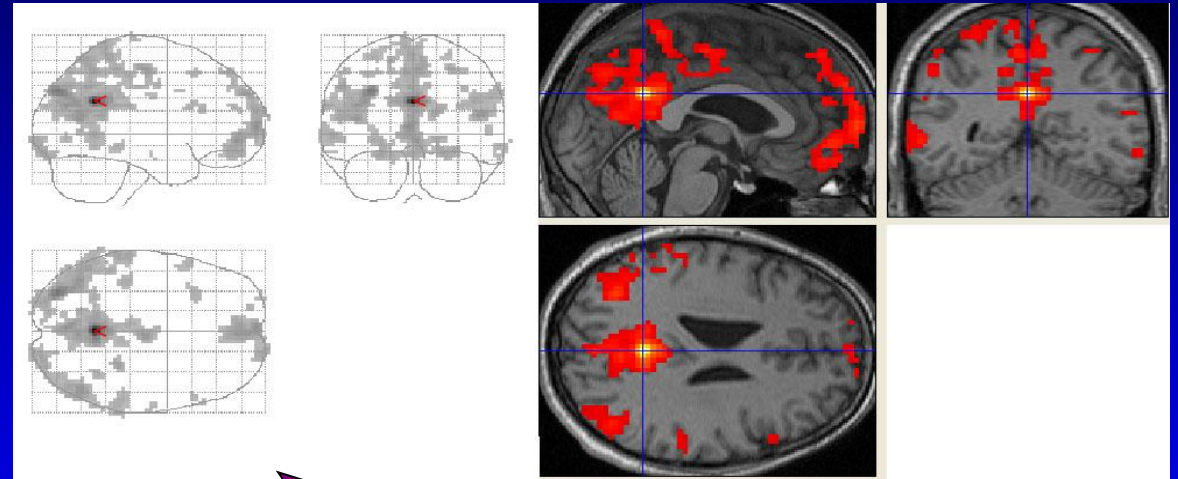
Gusnard a Raichle, 2001

Funkční konektivita z hlavního jádra DMN PCC (zadní cingulum)

Region of interest



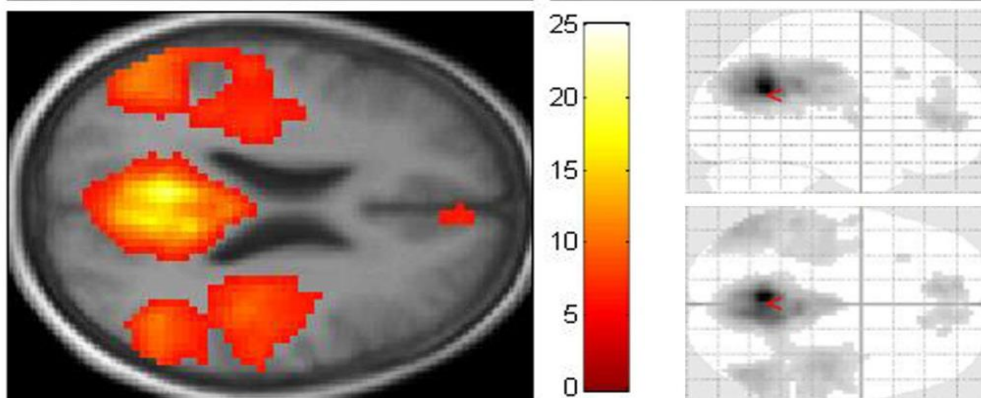
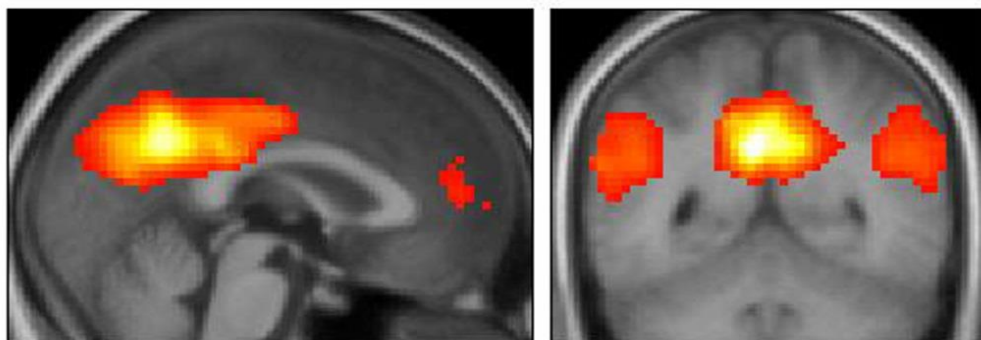
SPM positive correlation



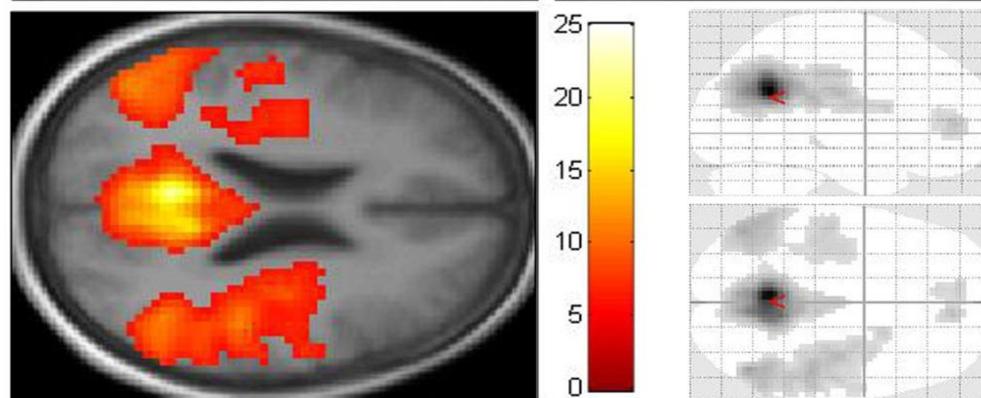
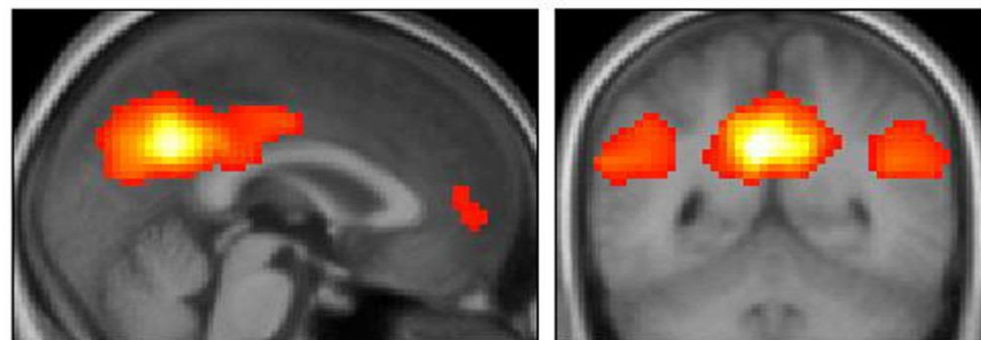
Default mode síť: funkční konektivita z jádra v PCC

Zdraví dobrovolníci a pacienti s PN bez kognitivního deficitu

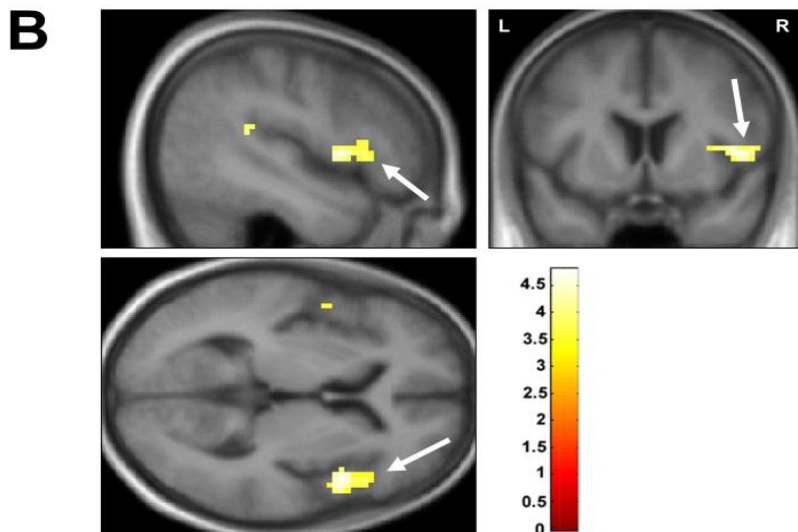
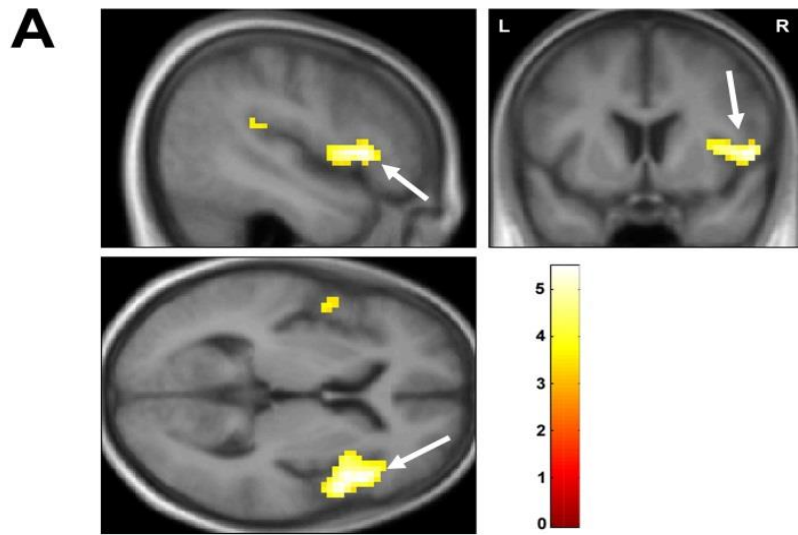
HC



PD



PND: funkční konektivita z PCC



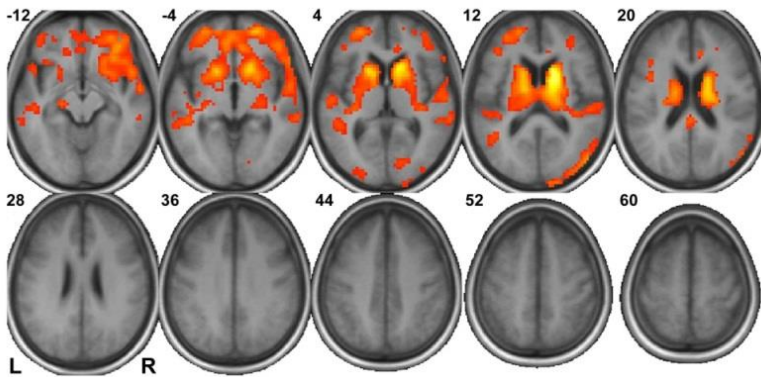
A: PND < PN bez demence
B: PND < zdravé kontroly

**Souvislost s pozorností,
fluktuacemi kognitivních
funkcí?**

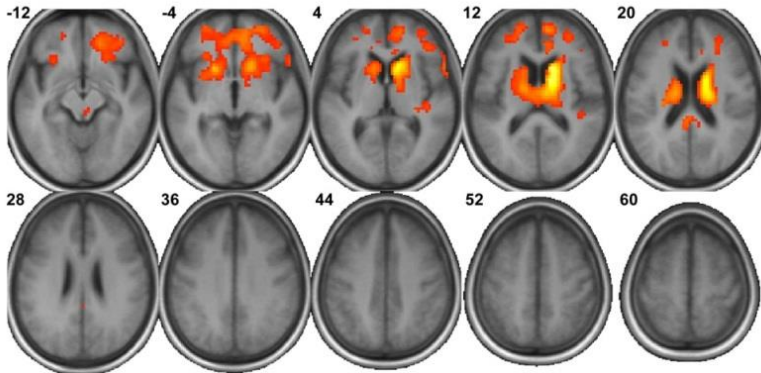
Rektorová et al., Degener Dis 2011

Funkční konektivita z nucleus caudatus PND < ZK

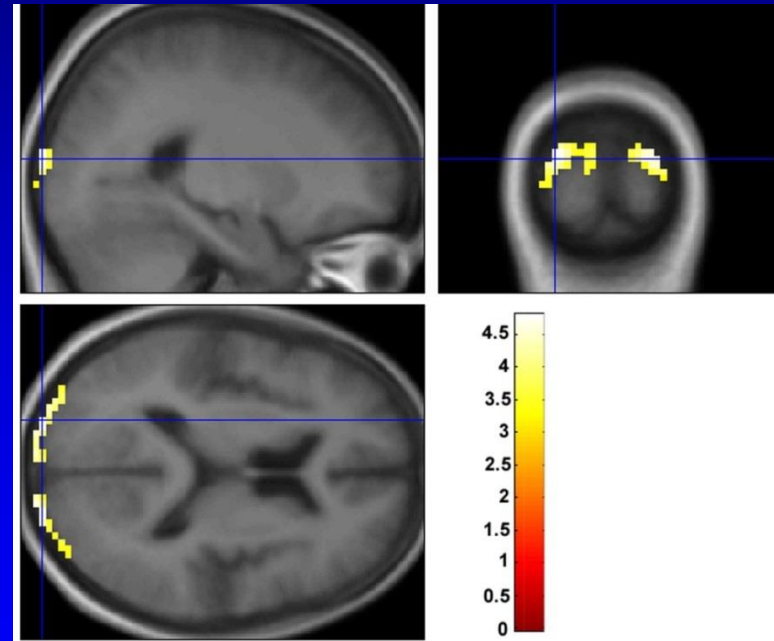
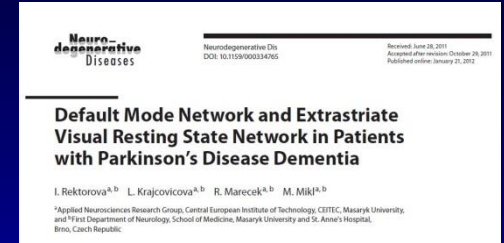
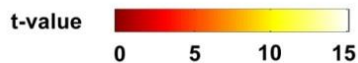
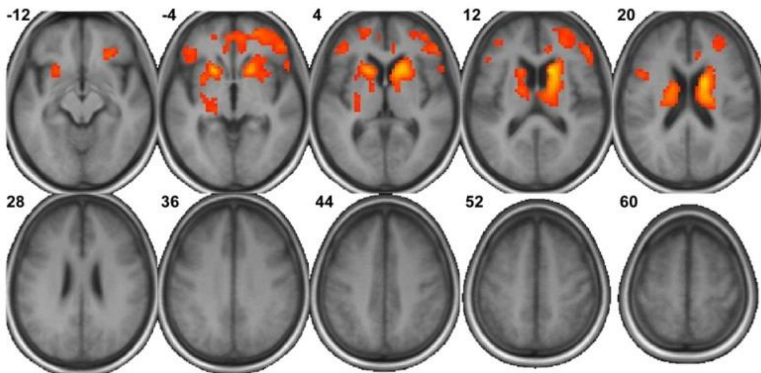
HC



PD



PDD



Souvislost se zrakovými halucinacemi??

Rektorova et al., Neurodegenerative Dis 2012

NON-AD demence 2012

European Journal of Neurology 2012, **19**: 1159–1179

doi:10.1111/j.1468-1331.2012.03784.x

EFNS-ENS GUIDELINES/CME ARTICLE

EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia

S. Sorbi^a, J. Hort^b, T. Erkinjuntti^{c,d}, T. Fladby^{e,f}, G. Gainotti^g, H. Gurvit^h, B. Nacmias^a, F. Pasquierⁱ, B. O. Popescu^j, I. Rektorova^k, D. Religa^{l,m}, R. Rusinaⁿ, M. Rossor^o, R. Schmidt^p, E. Stefanova^q, J. D. Warren^o, P. Scheltens^r on behalf of the EFNS Scientist Panel on Dementia and Cognitive Neurology

^a*Department of Neurological and Psychiatric Sciences, University of Florence, Florence, Italy;* ^b*Memory Disorders Clinic, Department of Neurology, Charles University in Prague, 2nd Faculty of Medicine and University Hospital Motol, Prague, Czech Republic;* ^c*Department of Neurology, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland;* ^d*Department of Neurological Sciences, University of Helsinki, Helsinki, Finland;* ^e*Department of Neurology, Akershus University Hospital, Lørenskog, Norway;* ^f*Faculty Division Akershus University Hospital, University of Oslo, Oslo, Norway;* ^g*Neuropsychology Service, Policlinico Gemelli/Catholic University, Rome, Italy;* ^h*Istanbul Faculty of Medicine, Department of Neurology, Behavioral Neurology and Movement Disorders Unit, Istanbul University, Istanbul, Turkey;* ⁱ*Université Lille Nord de France, UDSL, Lille, France;* ^j*Department of Neurology, University Hospital, School of Medicine, 'Carol Davila' University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania;* ^k*First Department of Neurology, Faculty of Medicine, St. Anne's Hospital and Applied Neurosciences*

Dif dg: demence s častými projevy parkinsonismu

- **Huntingtonova nemoc**
- **Wilsonova nemoc**
- **CJD (Creutzfeldt-Jakobova nemoc)**
- **NBIA (neurodegenerace s ukládáním železa v mozku)**
- **FTLD (tauopatie – onemocnění ze skupiny parkinson-plus, ale i TDP-43 proteinopatie)**
- **Vaskulární demence**

Závěry: časná diagnostika demencí s příznaky parkinsonismu

- **Klinická diagnostika – časné projevy!**
(autonomní poruchy, RBD, hyposmie, afektivní a behaviorální projevy, parkinsonismus)
- **DAT scan?** (málo specifický, drahé vyšetření, ale odliší DLB od AN)
- **Nadějné časné markery ve výzkumu** (MRI difuze? f-MRI? α -synuclein v mozkomíšním moku? jiné??) – zatím **NEMÁME** spolehlivý paraklinický marker

Děkuji za pozornost



CEITEC Core MRI Facility

A ještě pozvání na kongres..



Non-Motor Dysfunctions in
**Parkinson's Disease &
Related Disorders**

Celebrating the

10th

**INTERNATIONAL CONGRESS ON
NON-MOTOR DYSFUNCTIONS IN
PARKINSON'S DISEASE AND
RELATED DISORDERS**

Nice, France
December 4-7, 2014

SAVE THE DATE

