

# **Demence u Parkinsonovy nemoci a Alzheimerovy nemoci**

**Irena Rektorová**

**Centrum pro kognitivní poruchy**

**1. Neurologická klinika LFMU FN u sv. Anny**

**Brno**

# Deprese a demence

- Pacienti s PN a velkou depresivní epizodou – nižší kognitivní výkon (*Starkstein et al., 1989, Kuzis et al., 1997, Trosler et al., 1995*)
- nenalezena asociace mezi depresí a exekutivními funkcemi u PN (*task-set switching, Cools et al., 2001*)
- Signifikantní asociace mezi symptomy deprese a AN (*MIRAGE study, Green et al., Arch Neurol 2003*)
- Pacienti s MCI + depresí: více než 2x vyšší riziko rozvoje demence do 3 let (*Modrego et al., Arch Neurol 2004*)

# AN – časná diagnostika

- Porucha konsolidace informace do dlouhodobé paměti: **snížený výkon v testech hodnotících okamžitou a oddálenou paměť**
- **Dyskalkulie** aj. poruchy symbolických funkcí
- **Atrofie entorhinálního kortexu a hippocampu**
- **FDG-PET: hypometabolismus limbických oblastí**  
(Nestor et al., 2003)
- **Nízké hladiny A $\beta$ 42, vysoké hladiny tau proteinu**

# Kognitivní deficit u časně PN

- **Určitý stupeň poruchy kognitivních funkcí běžný u PN (e.g. Lees et al., 1983, Pillon et al., 1996)**
- **Kognitivní poruchy v časném stadiu PN mohou predikovat rozvoj demence (e.g. Piccirili et al., 1997, Mahieux et al., 1998, Levy et al., 2002)**
- **15-40% (75 %): progrese do demence v pozdním stadiu onemocnění**
- **Deficit dorsolaterálních striatoprefrontálních okruhů (Alexander et al., 1986, Mega and Cummings, 1994)**

# Exekutivní funkce

- **Zajišťují správné naplánování, iniciaci, udržení pozornosti a monitorování prováděného úkolu za účelem dosažení určitého specifického cíle.**
- **Nedílnou součástí procesu je schopnost potlačení habituálních odpovědí**

# Porucha exekutivních funkcí u AN?

- 64% z 137 pacientů s AN mělo poruchu exekutivních funkcí – nižší výkon v neurokognitivních testech, ADL, častěji BPSD (*Swanberg et al., Arch Neurol 2004*)
- Snížený skóre v testech hodnotících aktivní inhibici habituálních odpovědí (STROOP, *Amieva et al., Brain 2004*)
- STROOPův test senzitivní pro pacienty s lézí frontálního laloku (*Demakis GJ, 2004*)

# Porucha exekutivních funkcí u AN?

- AChE PET (15 pacientů s AN, 12 týdnů, donepezil 10mg/day)
- Průměrná **kortikální inhibice AChE navozená donepezilem (22%)** – **korelace s proaktivní interferencí** (*STROOP*ův test, *Bohnen et al., AAN 2004*)

# AN- DLB- PND: kognitivní funkce

- AN x DLB a PND : nižší skóre v testech na **verbální paměť** (oddálená výbavnost a rozpoznání)
- DLB x AN: výraznější poruchy **pozornosti**, snížené schopnosti **vizuopercepční a vizuokonstrukční**
- PND x AN: výraznější poruchy **pozornosti**
  
- AN, DLB, PND: **srovnatelná** porucha pojmenování, orientace, verbální fluence, porozumění, opakování slov, učení
- Nebyl rozdíl mezi PND a DLB



# Cerebrální atrofie

## u AN, PN, PND a DLB

(*Burton et al., Brain 2004*)

- **Atrofie hippocampu AN > PND**
- PDD > kontroly: kortikální atrofie v pravém F, levém P a obou T-O lalocích, obou thalamech, v pravém caudatu
- PN > kontroly: kortikální atrofie v pravém F laloku (BA 10, 45, 47)
- PND > PN: oboustranná atrofie O laloků
- PDD = DLB: žádný rozdíl

# Cerebrální atrofie

## u AN, PN, PND a DLB

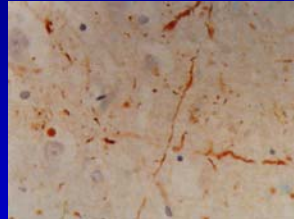
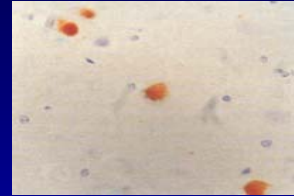
(*Burton et al., Brain 2004*)

- Atrofie hippocampu AN > PND
- PDD > kontroly: kortikální atrofie v pravém F, levém P a obou T-O lalocích, obou thalamech, v pravém caudatu
- PN > kontroly: kortikální atrofie v pravém F laloku (BA 10, 45, 47)
- PND > PN: oboustranná atrofie O laloků
- PDD = DLB: žádný rozdíl

# DLB a PN :

## spektrum

- Lewy bodies
- Lewy neurites



Ubiquitin +ve,  
 $\alpha$ -synuclein +ve

Převážně  
v kmeni

Převážně  
v kortexu

PN

DLB



# DLB – demence s Lewyho tělísky

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

Příznaky podporující dg :

- opakované pády,
- synkopy,
- přechodné poruchy vědomí
- senzitivita na neuroleptika
- bludy a halucinace v jiných modalitách

# Léky modulující DA systém

- Pozitivní efekt L-dopa (např. Growdon et al., 1998, Owen et al., 1995, Lange et al., 1992, Cooper et al., 1992)
- **Zrychlené učení i u zdravých dobrovolníků** (Knecht et al., Ann Neurol 2004)
- Negativní efekt L-dopa (Gotham et al., 1988, Poewe et al., 1991, Kulisevsky et al., 1996)
- **Efekt dopaminergní léčby v závoslosti na stadiu onemocnění** ((Kulisevsky et al., 2000, Kulisevsky et al., 2000, Mattay et al., 2002, Taylor et al., 1987)

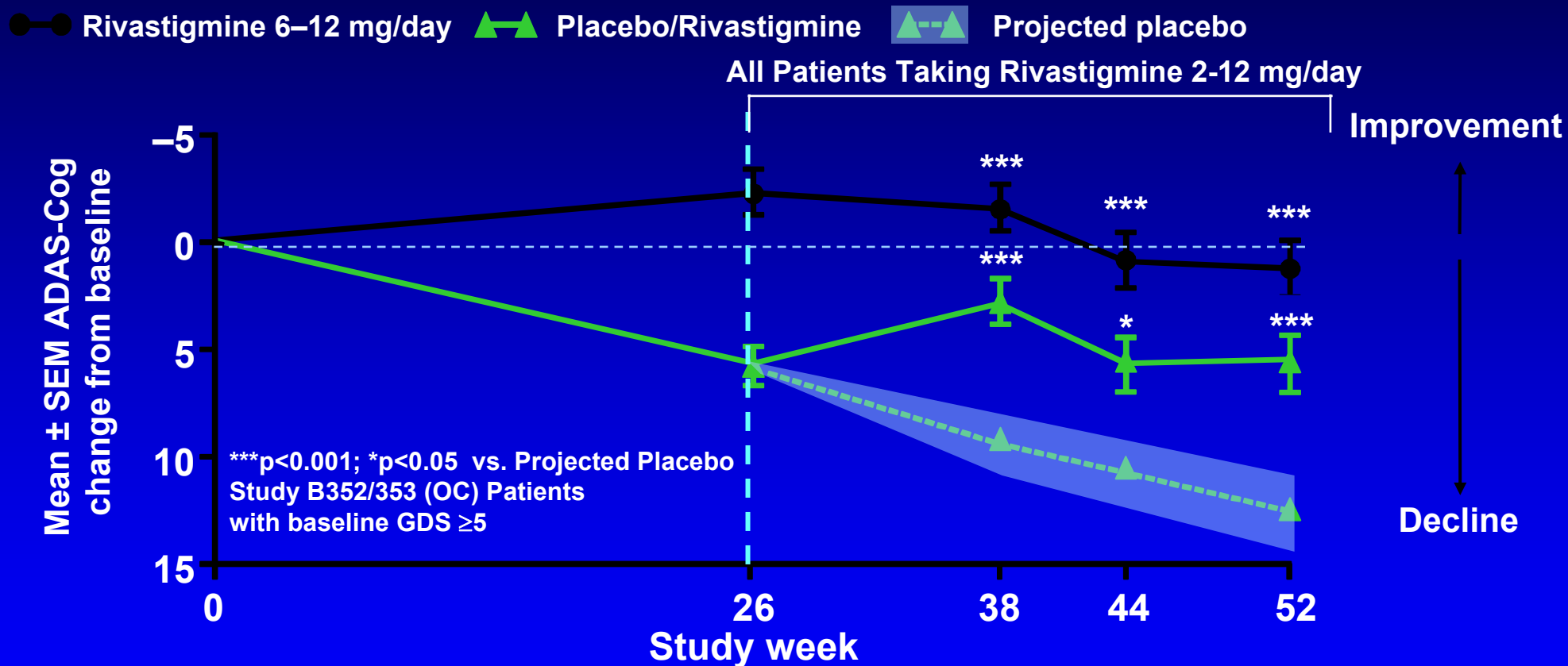
# Léky modulující cholinergní systém iACHE

## ABC

- **A**ktivita denního života
- **B**ehaviorální symptomy
- **C**ognitivní funkce

# iACHE – včasné zahájení terapie

## Efekt rivastigminu na středně těžkou AN



Rivastigmine 6–12 mg/day group	n=48	n=48	n=45	n=42	n=42
Placebo/Rivastigmine group	n=51	n=48	n=45	n=42	n=42
Projected placebo	n=51	n=51	n=51	n=51	n=51

# **Dlouhodobé otevřené sledování pacientů na terapii iACHE**

- **Truyen et al., 4-leté sledování kognitivních funkcí – galantamin 24 mg /den**
- **36 měs. pokles v ADAS-cog. o 10 bodů (versus 19-22 bodů); n=176**
- **48 měs. 12 bodů (versus 26-32 bodů); n=103**



# **Efekt - pacienti s těžkou demencí ?**

- **Feldman et al., 2001, MMSE 5-17, n=290**
- **Gauthier et al., AAN 2003: MMSE 5-12, n=145**
- **CIBIC-plus, MMSE, SIB, DAD, NPI v týdnu 24: Do > Pla**

# Memantin v léčbě AN

## Statistically significant dual response rates in AD

- Outpatient study (Reisberg et al, 2003) – combined response in two of three domains (CIBIC-plus, ADCS-ADLsev, SIB):
  - memantine: 29% responder
  - placebo: 10% responder

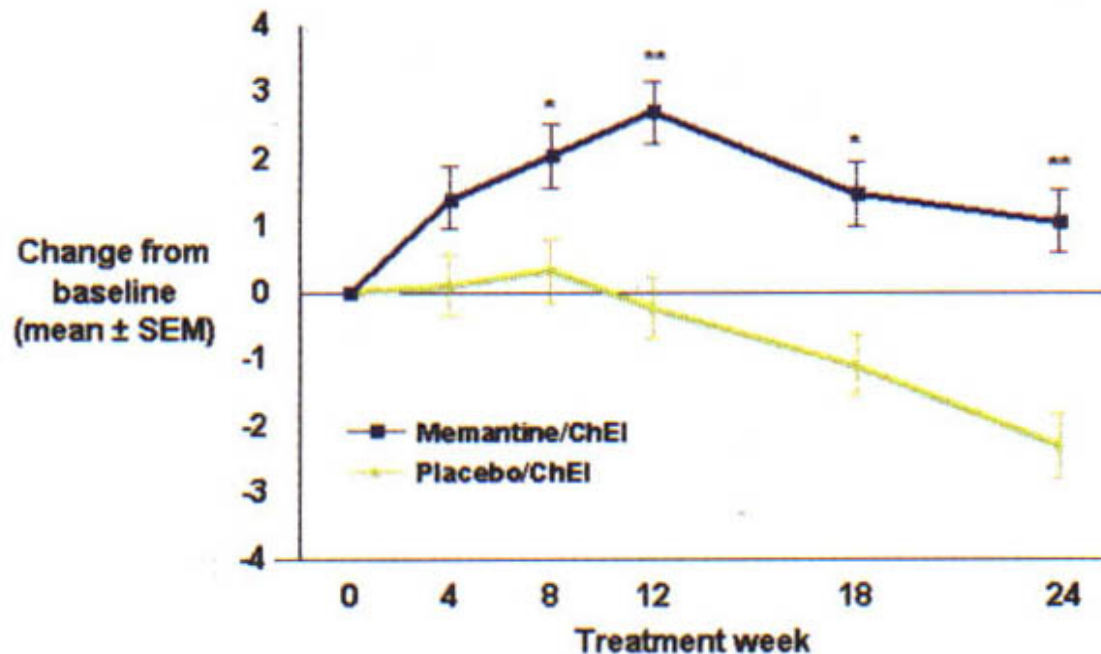
p=0.0004 (Fisher's exact test)
- Inpatient study (Winblad & Poritis, 1999) – combined response in two domains (CGI-C and  $\geq 15\%$  improvement in BGP care dependency):
  - memantine: 61% responder
  - placebo: 32% responder

p=0.0008 (Freeman-Halton exact test)

# Donepezil + Memantin v léčbě AN

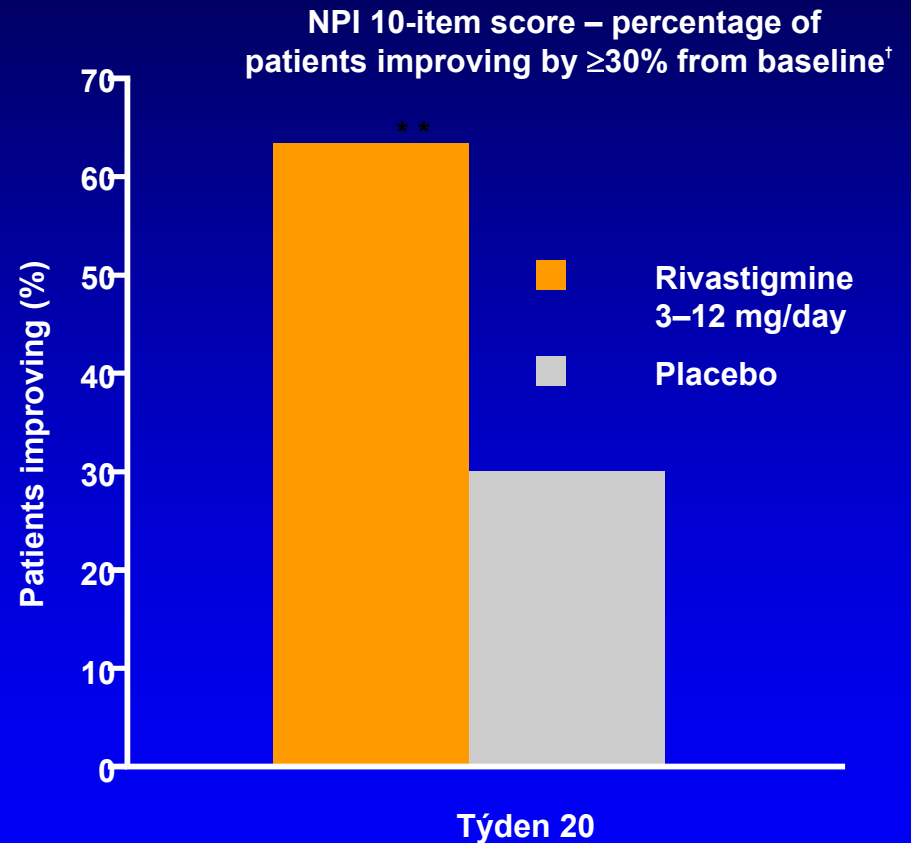
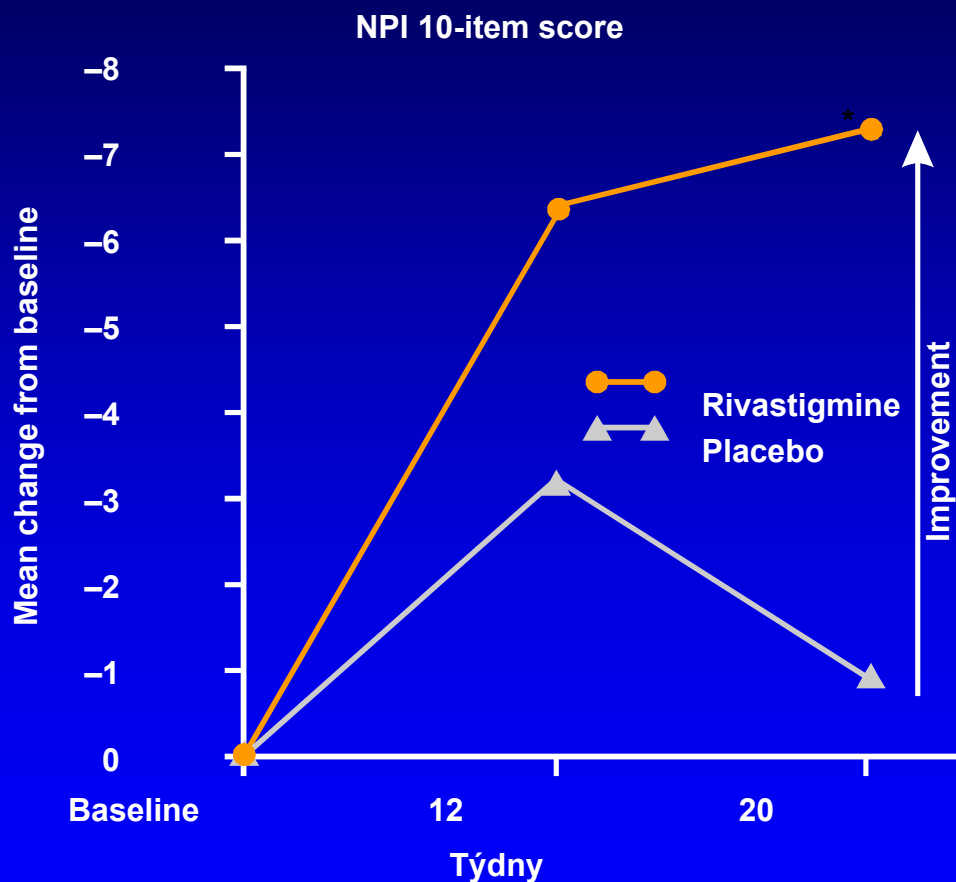
## Cognition: Severe Impairment Battery (SIB)

ITT population, LOCF



\*p<0.05; \*\*p<0.001 (Least square mean change, ANCOVA)

# Efekt rivastigminu na behaviorální poruchy u DLB



OC analysis

\* $p=0.005$  vs placebo; \*\* $p=0.001$  vs placebo

<sup>†</sup>Responder definition recommended by NPI author (J Cummings)

McKeith et al., 2000; Data on file,  
Novartis AG, 2000

# iAChE u PND

Author	n	Clinical features	Drug	Psychiatric response	Motor response
Hutchinson	9	dementia + psychosis	tacrine	Improved MMSE & psychosis	improved
Aarmland	14	dementia ± psychosis	donepezil	improved MMSE	no change
Korczyn	21	dementia	rivastigmine	improved ADAS- cog	improved
Reading	12	Dementia, sleep & psychosis	rivastigmine	Improved NPI & MMSE	No change
Van Laar	8	psychosis ± dementia	rivastigmine	improved BPRS & MMSE	no change (tremor ↑ in 2)

# iAChE u PND

Author	n	Clinical features	Drug	Response	Motor response
Ceravelo	17	dementia	rivastigmine donepezil 6months	MMSE no change ADAS- cog and rCBF improved	no change
Brashear vs. placebo	24	dementia	donepezil 12 weeks	improved MMSE	worsened
Rektorová vs. AD	14	dementia	donepezil 6 months	MMSE no change	no change

# AN a PND (DLB): závěr 1

- **PND a DLB:** spektrum klinických projevů **jednoho onemocnění**
- **AN x PND (DLB): odlišení možné** klinicky, patologicky i pomocí některých paraklinických vyšetření
- Význam poruchy **exekutivních funkcí** u AN i PND (DLB): asociace s BPSD, ADL, inhibicí korové AChE

# AN a PND (DLB): závěr 2

## Společné pro AN i PND (DLB):

- Degenerace NBM
- Terapeutické přístupy
- Individualizovat terapii
- Léčení komorbidit (kardiální, infekční, metabolické...)
- Psychosocioterapie (behaviorální trénink, práce s rodinou, ergoterapie, „brain jogging“, role patientské organizace)
- Farmakologická léčba BPSD
- Specifická léčba kognitivity