

Koncepce mírné kognitivní poruchy u AN a PN

Irena Rektorová

Centrum pro kognitivní poruchy

1. Neurologická klinika LFMU

FN u sv. Anny, Brno

Postup při dg demence

- Skríníngová škála ke zjištění deficitu
- Doporučená skríníngová vyšetření
- Použití klinických **diagnostických kritérií pro pravděpodobnou AD, PND**
- Markery demence

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)

EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimers disease

J. Hort, J. T. OBrien, G. Gainotti, T. Pirttila,, B. O. Popescu, I. Rektorova, S. Sorbi and P. Scheltens

European Journal of Neurology 2010,
doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03040.x

Demence u PN

- **PND**
- Prevalence 40% (Cummings, 1988), **31.5%** (Aarsland, 2005)
- Incidence: **4 - 6 x častěji** ve srovnání s kontrolami (Hobson, 2004, de Lau 2005, Aarsland 2001)
- Kumulativní prevalence (10 let) **75%** (Aarsland, 2003; Hely, 2008)

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

Emre et al., 2007

Dg PND

- **II: podpůrné symptomy**

Poruchy chování:

- • **Apatie**
- • **Afektivní poruchy a změny osobnosti**
- • **Halucinace**
- • **Bludy**
- • **Zvýšená denní spavost**

Emre et al., 2007

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

Rizikové faktory PND

- **vyšší věk**
- začátek onemocnění ve vyšším věku
- delší průběh onemocnění
- těžší projevy parkinsonismu (posturální instabilita, poruchy chůze, dominance rigidity a hypokineze)
- kognitivní deficit od počátku onemocnění
- nižší vzdělání a socioekonomický status
- pozitivní rodinná anamnéza
- **přítomnost halucinací a psychotických stavů**
- přítomnost deprese
- **poruchy chování vázané na REM spánek**

AN - PND: neuropsychologie

- AN x PND : AN nižší skóre v testech na **verbální paměť** (oddálená výbavnost a rekognice)
- PND x AN: PND výraznější poruchy **pozornosti**
- AN, PND: **srovnatelná** porucha v pojmenování, orientace, verbální fluence, porozumění, opakování slov

Noe et al., Mov Disord 2004

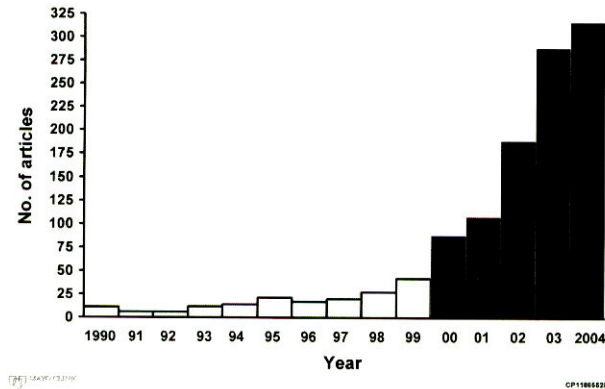


Fig. 2. Published studies on MCI in the literature from 1990 through 2004.

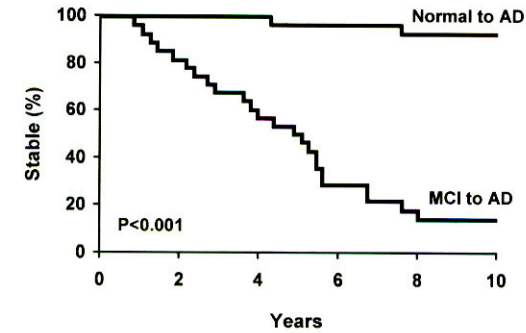


Fig. 3. Survival curve representing progression to AD in subjects with amnesic MCI compared with age-matched individuals without cognitive impairment in Rochester, Minnesota.

Normální stárnutí

MCI

Demence

MCI Subtypes

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

Petersen 1999,
2004

Kritéria pro diagnostiku MCI v MAYO CLINIC ALZHEIMER'S DISEASE CENTER

- Poruchy paměti
- Běžné denní aktivity intaktní
- Intaktní globální kognitivní kapacita
- MMSE v normě
- Testy paměťových funkcí x normě (-1,5 SD)

Nejsou splněna kritéria pro dg demence

- 80% MCI-A: progrese do AN za 6 let

Příloha 5 – Testy běžných životních činností

Barthelův test základních všedních činností (ADL)

Činnost	Provedení činnosti	Body
1. najedení, napití	samostatně bez pomoci	10
	s pomocí	5
	neprovede	0
2. oblékání	samostatně bez pomoci	10
	s pomocí	5
	neprovede	0
3. koupání	samostatně nebo s pomocí	5
	neprovede	0
4. osobní hygiena	samostatně nebo s pomocí	5
	neprovede	0
5. kontinence stolice	plně kontinentní	10
	občas inkontinentní	5
	trvale inkontinentní	0
6. kontinence moči	plně kontinentní	10
	občas inkontinentní	5
	inkontinentní	0
7. použití WC	samostatně bez pomoci	10
	s pomocí	5
	neprovede	0
8. přesun lůžko-židle	samostatně bez pomoci	15
	s malou pomocí	10
	vydrží sedět	5
	neprovede	0
9. chůze po rovině	samostatně nad 50 m	15
	s pomocí 50 m	10
	na vozíku 50 m	5
	neprovede	0
10. chůze po schodech	samostatně bez pomoci	10
	s pomocí	5
	neprovede	0
Celkové skóre		

Hodnocení stupně závislosti v základních všedních činnostech
 0–40 bodů vysoce závislý 65–95 bodů lehká závislost
 45–60 bodů závislost středního stupně 100 bodů nezávislý

Příloha 5 – Testy běžných životních činností (pokračování)

Test instrumentálních všedních činností (IADL)

Činnost	Provedení činnosti	Body
1. telefonování	vyhledá samostatně číslo, vytočí je	10
	zná několik čísel, odpovídá na zavolání	5
	nedokáže použít telefon	0
2. transport	cestuje samostatně dopravním prostředkem	10
	cestuje, je-li doprovázen	5
	vyžaduje pomoc druhé osoby, speciálně upravený vůz apod.	0
3. nakupování	dojde samostatně nakoupit	10
	nakoupí s doprovodem a radou druhé osoby	5
	neschopen bez podstatné pomoci	0
4. vaření	uvaří samostatně celé jídlo	10
	jídlo ohřeje	5
	jídlo musí být připraveno druhou osobou	0
5. domácí práce	udržuje domácnost s výjimkou těžkých prací	10
	provede pouze lehčí práce nebo neudrží	
	přiměřenou čistotu	5
	potřebuje pomoc při většině prací nebo se práce v domácnosti neúčastní	0
6. práce kolem domu	provádí samostatně a pravidelně	10
	provede pod dohledem	5
	vyžaduje pomoc, neprovede	0
7. užívání léků	samostatně v určenou dobu správnou dávku, zná názvy léků	10
	užívá, jsou-li připraveny a připomenuty	5
	léky musí být podány druhou osobou	0
8. finance	spravuje samostatně, platí účty, zná příjmy a výdaje	10
	zvládne drobné výdaje, potřebuje pomoc	
	se složitějšími operacemi	5
	neschopen bez pomoci zacházet s penězi	0
Celkové skóre		

Hodnocení stupně závislosti v instrumentálních všedních činnostech
 0–40 bodů závislý v IADL
 45–75 bodů částečně závislý v IADL
 80 bodů nezávislý v IADL

FAQ-CZ, DAD (Bartoš 2008, 2009)

Nová výzkumná dg kritéria pro pravděpodobnou AN

-1 major criterion

A. Porucha episodické paměti

- Progresivní porucha paměti (déle než 1/2 roku)
- Porucha vybavování, není benefit nápovědy
- **Deficit paměti izolovaný nebo multidoménový kognitivní deficit**

+1 nebo více vedlejších kritérií

B. Strukturální: atrofie mediálního T kortexu (MRI)

nebo

C. Biochemické (CSF)

nebo

D. Funkční (PET)

MCI-PN:

odlišnosti od koncepce MCI-AN

- Cílem není hledat kognitivní deficit jako biomarker motorického stadia PN, ale naopak vyhledávat pacienty s klinickou diagnózou **PN, kteří jsou ohroženi rozvojem demence** v průběhu progresu tohoto degenerativního onemocnění (Dubois 2007)
- Kognitivní výkon ovlivněn faktory specifickými pro PN: antiparkinsonská **medikace** (Cools 2006, Rektorová 2010) nebo **lateralizované postižení hemisfér** (Tomer et al 2007; Troster 2008)

MCI: rizikový faktor pro PND?

- MCI u 19% - $\frac{1}{3}$ lidí s nově dg PN

Foltynie, 2004; Muslimovic, 2005; Kang, 2005; Caviness, 2007; Mamikonyan, 2009; Aarsland, 2009

- MCI u PN **heterogenní!** – dysexekutivní, amnestická, smíšená kognitivní porucha (e.g. Lewis, 2005; , Caviness, 2007; Emre, 2007, **Janvin, 2005; Williams-Gray, 2007**)

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

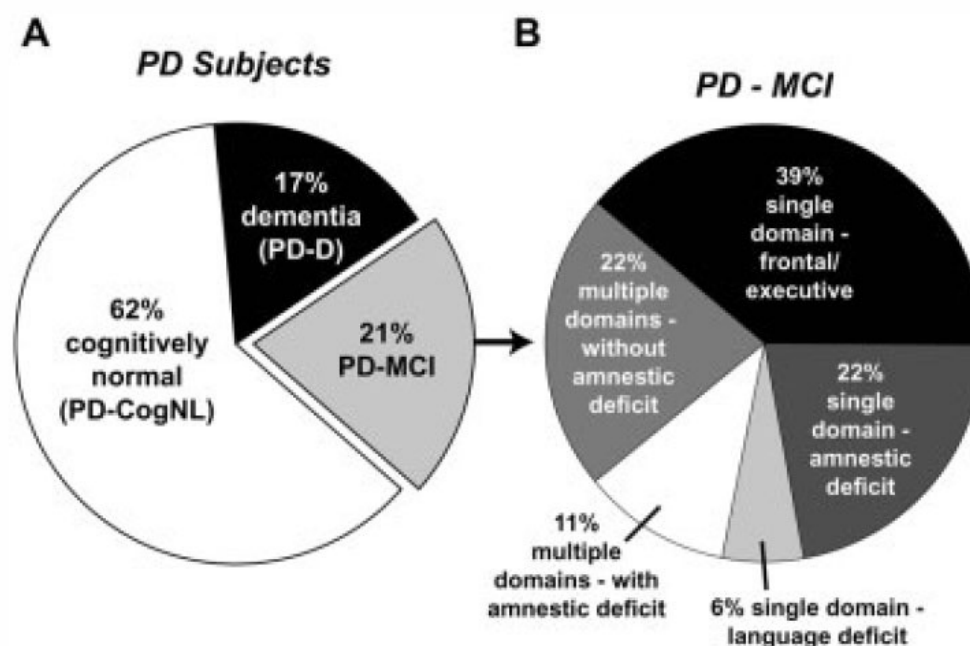
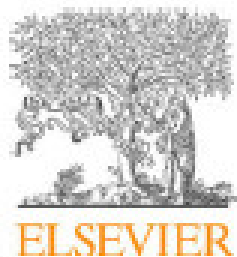


FIG. 1. Pie chart shows the relative proportion of PD-CogNL, PD-MCI, and PD-D in the PD sample (a). The relative proportion of PD-MCI types by cognitive domain classification is shown (b).

MCI-PN vs. PN bez MCI

- **MRI voxel-based morfometrie zjistila u pacientů s PN u MCI oproti pacientům s PN bez MCI korovou atrofii v levém frontálním a obou temporálních lalocích**

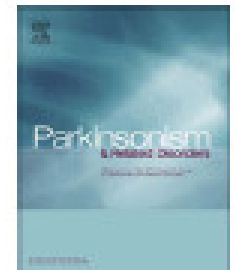
(Beyer et al. 2007)



Contents lists available at ScienceDirect

Parkinsonism and Related Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/parkreldis



Hippocampal atrophy predicts conversion to dementia after STN-DBS in Parkinson's disease

Selma Aybek^a, Francois Lazeyras^b, Aline Gronchi-Perrin^a, Pierre R. Burkhard^c, Jean-Guy Villemure^d, Francois J.G. Vingerhoets^{a,*}

^a Service de Neurologie Lausanne, CHUV, Lausanne, Switzerland

^b Service de Radiologie Genève, HUG, Genève, Switzerland

^c Service de Neurologie, HUG, et Faculté de Médecine, Genève, Switzerland

^d Service de Neurochirurgie, CHUV, Lausanne, Switzerland

Markery MCI-PN?

- zobrazovací strukturální a zobrazovací funkční vyšetření mozku?
- likvorové vyšetření?
- genetické vyšetření?

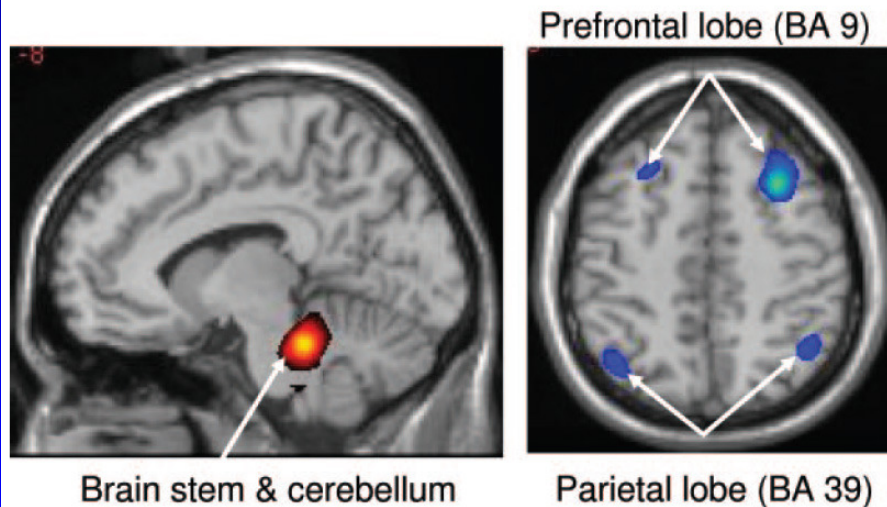
Funkční zobrazení MCI_PD

FDG PET

Figure 1

Group comparison of regional metabolic changes between multiple domain mild cognitive impairment (MD-MCI) and without mild cognitive impairment (N-MCI) utilizing voxel-based statistical parametric mapping analysis

MD-MCI vs N-MCI



MD-MCI had significant metabolic decreases in middle frontal lobe and inferior parietal lobe, associated with increases in pons and cerebellum as compared to N-MCI. Metabolic increases are displayed using a red-yellow scale and declines are displayed using a blue-purple scale. Both displays were superimposed on a single-subject MRI brain template and thresholded at $t = 3.27$, $p = 0.001$ (peak voxel, uncorrected).

MCI má FDG PET metabolický korelát

FDG PET „vzorec“ koreluje s kognitivním deficitem

Nemění se s antipark. léčbou

Huang, 2008

FDG PET

- 22 PN pacientů (10 PND)
- 7 ZK
- „Metabolický index“:
- Korelace s MMSE

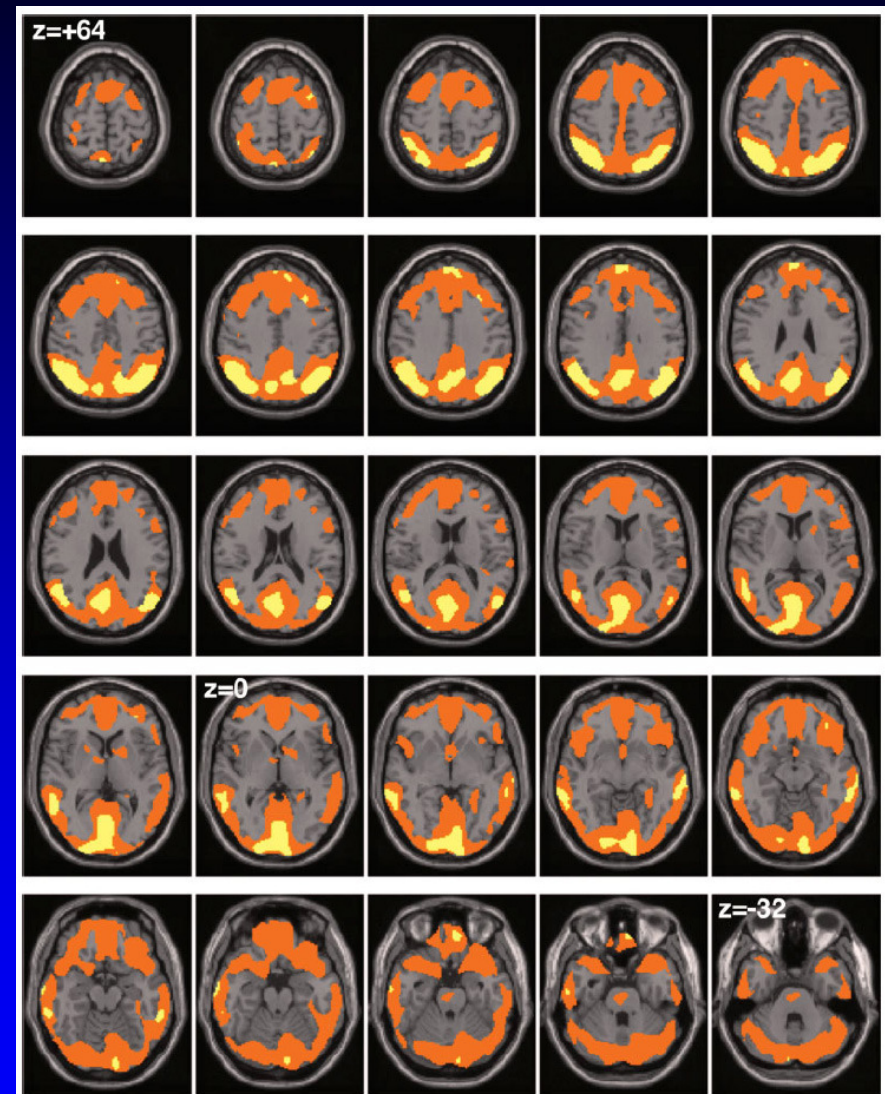


FIG. 1. Masks used for calculation of the metabolic index MI (yellow) and an alternative index MI* (orange). These masks were generated from a voxelwise group comparison between nondemented Parkinson patients and control subjects (yellow: voxel level $P < 0.05$; orange: $t > 0$).

Liepelt, 2009

FDG PET: PD_MCI, PDNC, NC

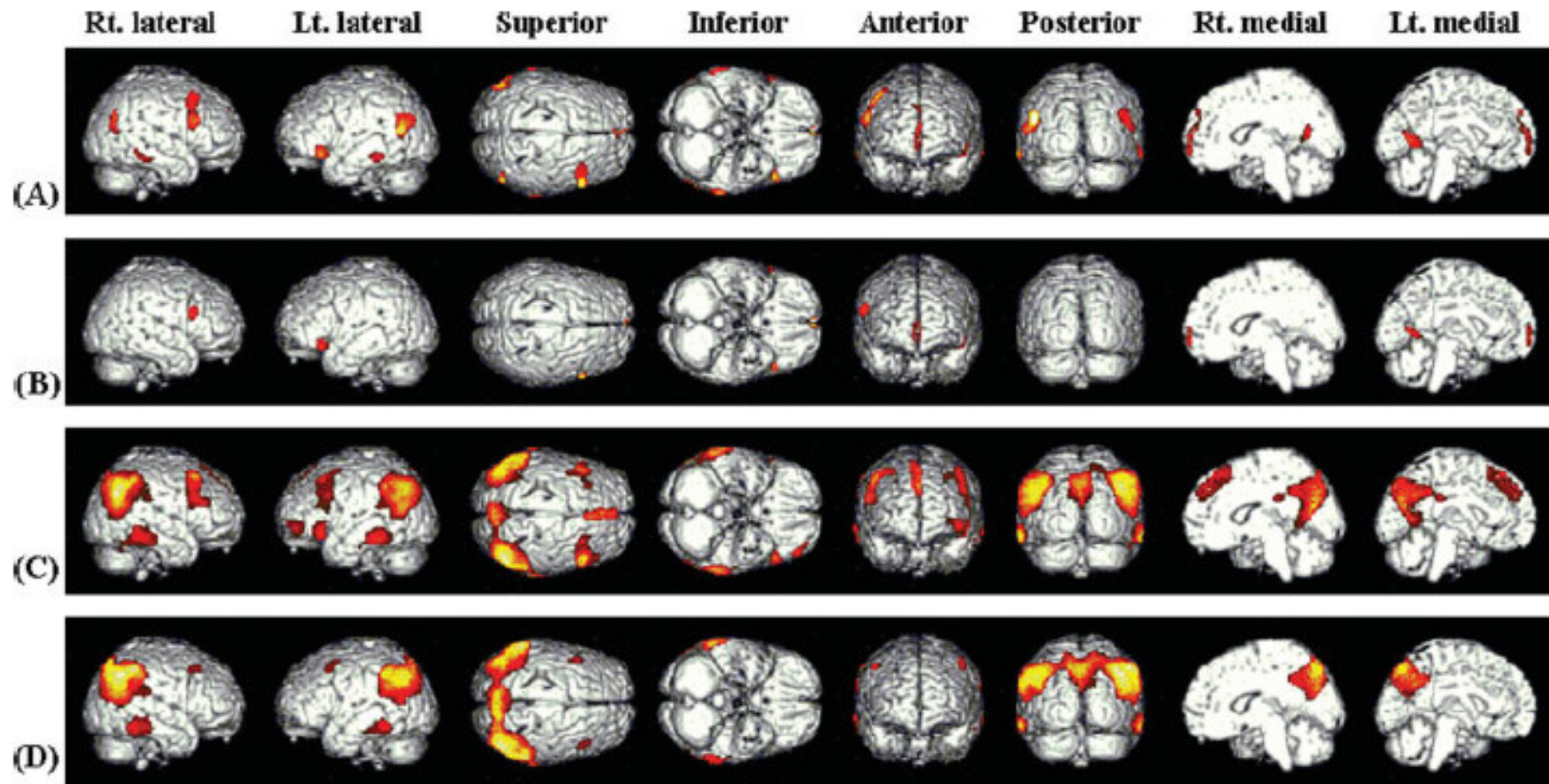
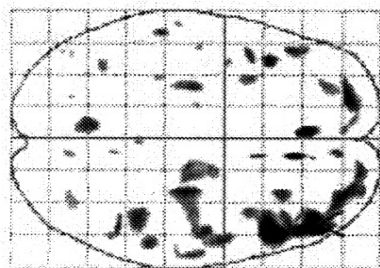
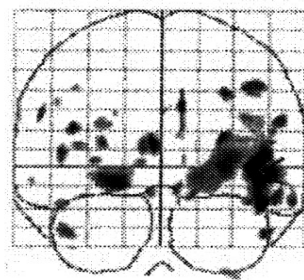
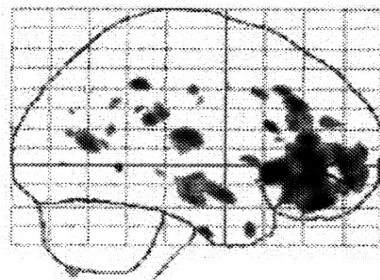


FIG. 1. Group comparisons of CMRglc between the PDNC, PDMCI, and control groups. (A) All PD patients < NC, (B) PDNC < NC, (C) PDMCI < NC, (D) PDMCI < PDNC.

Hosokai, 2009

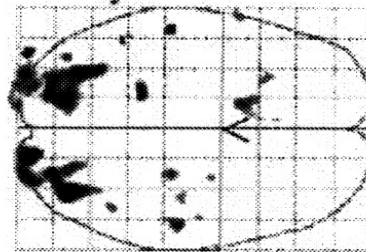
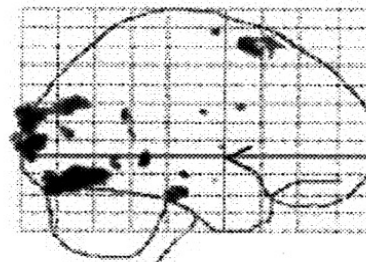
VBM u PN a PND

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



$\text{SPM}\{T_{64}\}$

TIV: Loss in PDD



$\text{SPM}\{T_{53}\}$

(Burton et al., 2004)

MRI-VBM – 2-letá longitudinální studie

- PN: atrofie v limbických a paralimbických oblastech
- PND: atrofie v neokortikálních obl.
- (není srovnání se ZK)

Fig. 1 Results of the comparison between initial and follow-up MRI in non-demented PD patients. Voxels reaching significance at the uncorrected $p < 0.001$ level are rendered on T1 image. Clusters of gray matter loss are seen in a) right anterior and posterior cingulate gyrus, right hypothalamus and nucleus accumbens (b) bilateral temporo occipital region (c) bilateral insula, right anterior cingulate, and right temporal region (d) left hippocampus

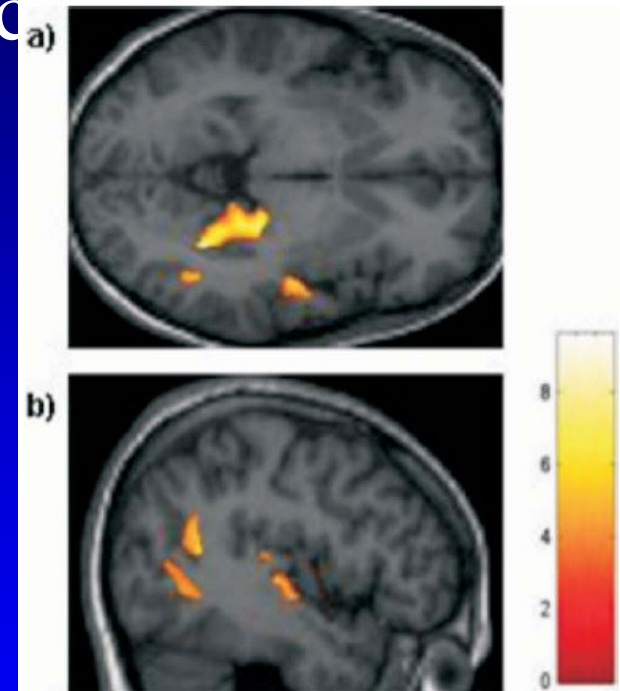
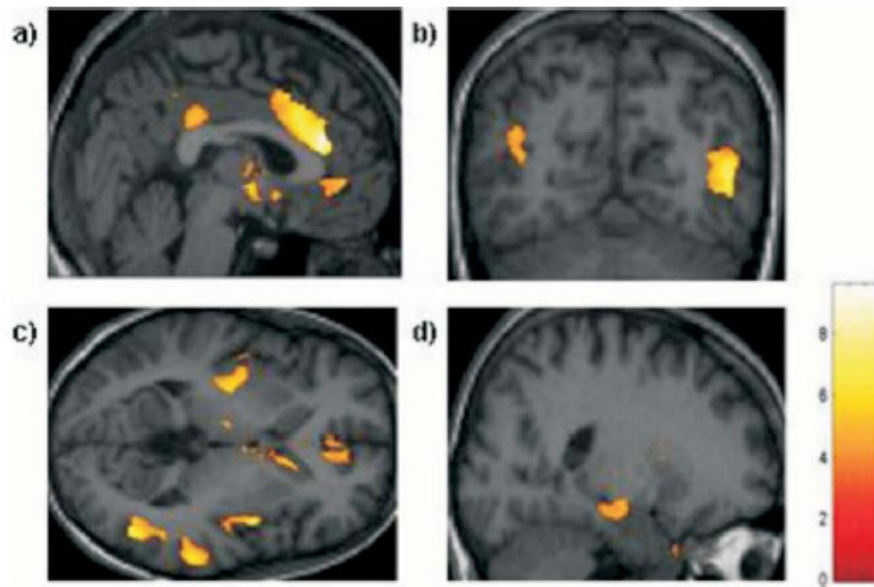


Fig. 2 Gray volume loss in demented PD patients. Voxels reaching significance at the uncorrected $p < 0.001$ level are rendered on T1 image. Clusters of volume difference are observed in (a) right fusiform gyrus, hippocampus and parahippocampal areas and (b) right temporo occipital region and right medial anterior temporal gyrus

Ramírez-Ruiz, 2005

Maligní MCI-PN ??

- **Zadní kortikální atrofie??**
- **Nutné dobře navržené longitudinální studie!**

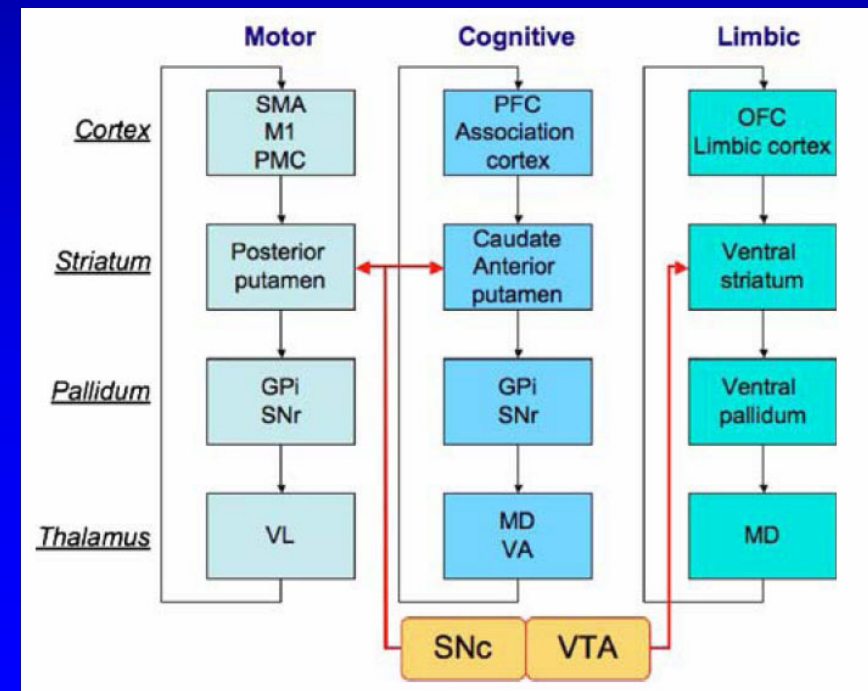
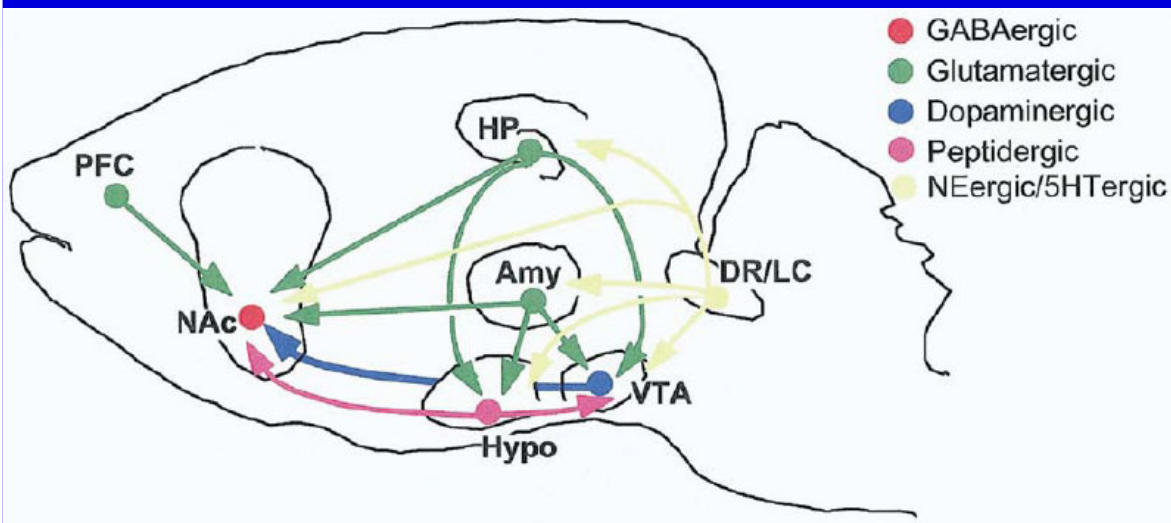
Kognitivní porucha u PN: dopamin

- Dysfunkce dorsolaterálních striatoprefrontálních okruhů

(e.g. Owen, 1998, Rinne, 2000; Dagher, 2001; Lewis, 2003, Bruck, 2001; Monchi, 2006)

- Mesokortiko-limbický systém

(e.g. Mattay, 2002; Cools, 2002)



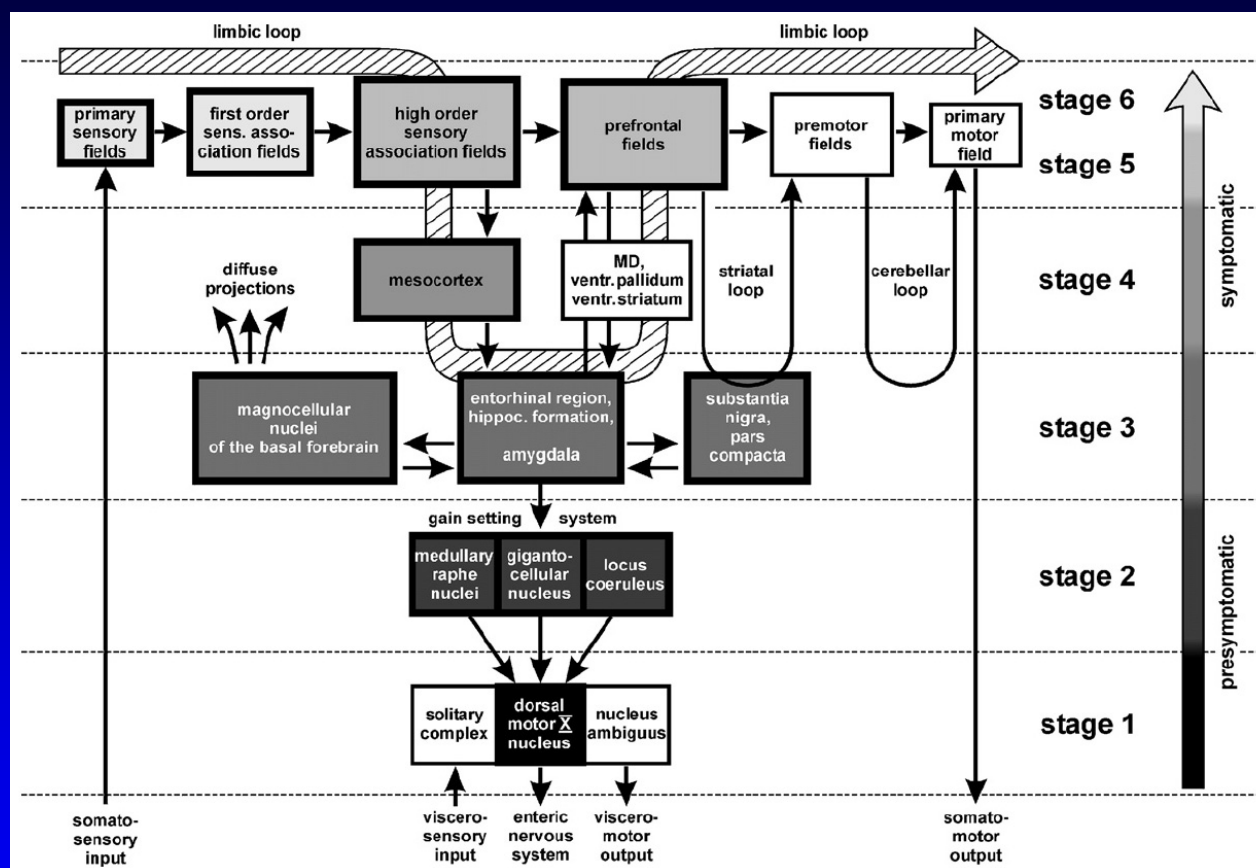
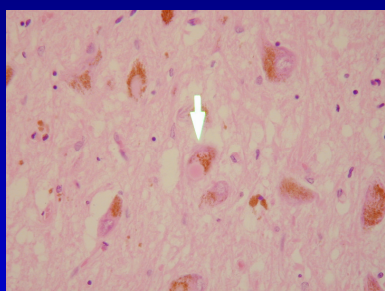
DAT SCAN: Vychytávání Ioflupanu ve striatu koreluje s výkonem v testu Londýnské věže

TOL: závislá proměnná

	p-value	
Putamen to caudate ratio_right	0.0028	–
Putamen to caudate ratio_left	–	0.0011
LN_Disease duration	0.6749	0.7874
Age	0.0020	0.0010

Rektorová et al, Mov Disord 2008

Cholinergní denervace u časně PN



Braak 2006

Zobrazení cerebrální aktivity AChE

N-[¹¹C]-methyl-4-piperidyl acetate (MP4A) PET

PN: **snížení AChE aktivity v OC**

Shimada, 2009

Dementia in Parkinson disease

Functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways

R. Hilker, MD*; A.V. Thomas, MD*; J.C. Klein, MD; S. Weisenbach, MD; E. Kalbe, PhD; L. Burghaus, MD; A.H. Jacobs, MD; K. Herholz, MD; and W.D. Heiss, MD

Abstract—Objective: To assess neurochemical deficits in patients with Parkinson disease (PD) associated dementia (PDD) in vivo. **Methods:** The authors performed combined PET with N -[^{11}C]-methyl-4-piperidyl acetate (MP4A) and ^{18}F -fluorodopa (FDOPA) for evaluation of cholinergic and dopaminergic pathways in 17 PD and 10 patients with PDD. Data were analyzed using voxel-based Statistical Parametric Mapping (SPM99). **Results:** PD and PDD without differences between controls (29.7%, $p < 0.001$ vs controls) and MP4A uptake rates than did controls. In PDD, there was a significant reduction in striatal FDOPA reduction in PD associated dementia (PDD) presented with associated striatal FDOPA and cortical transmitter deficiency syndrome in PD. **NEUROLOGY** 2005;65:1716–1722

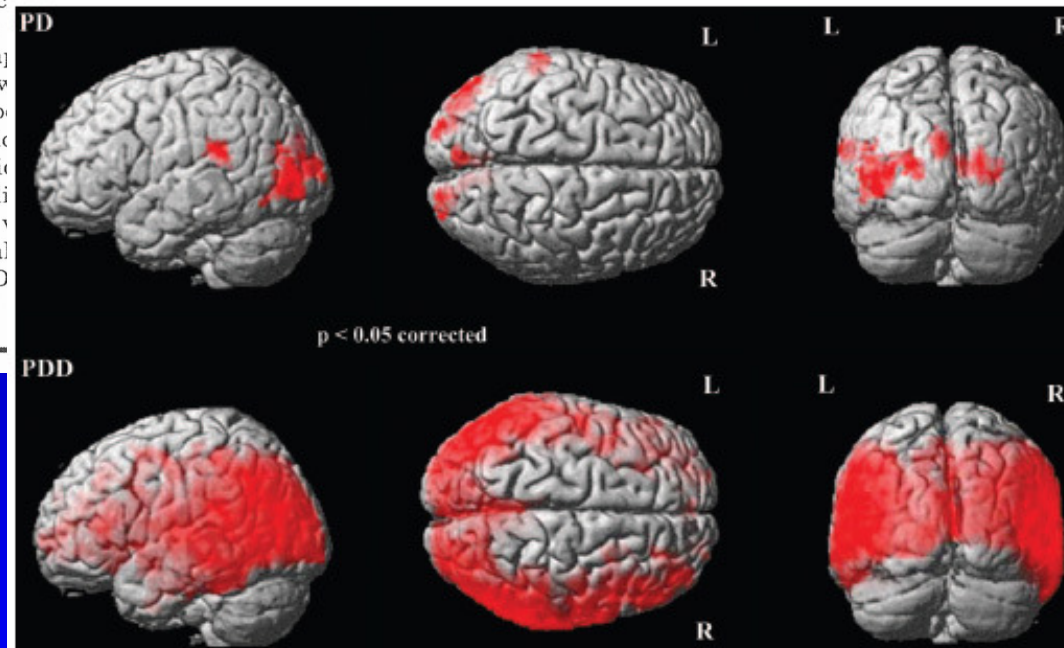
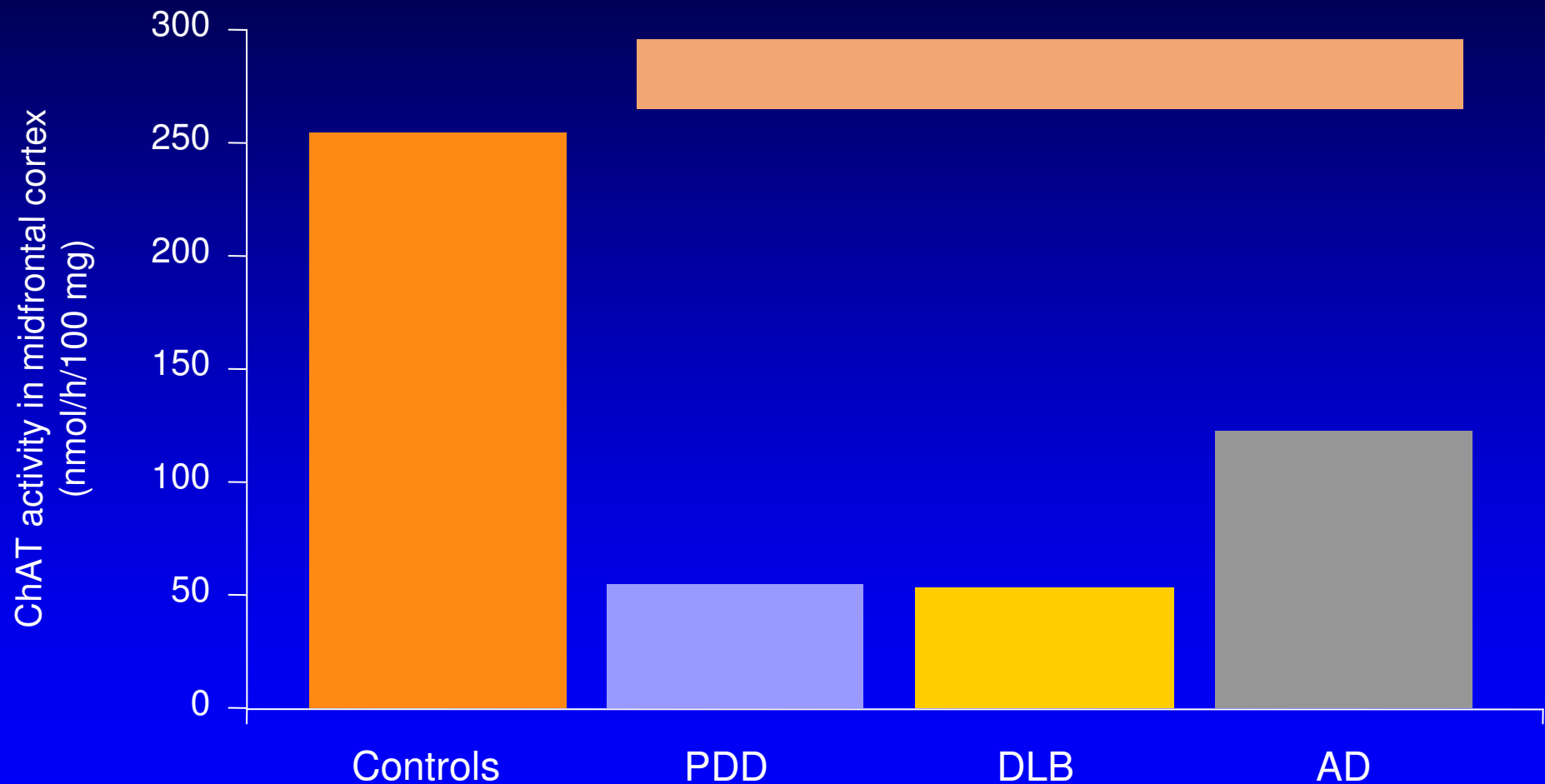


Figure 3. Regions with significantly decreased cortical MP4A binding vs controls in the Parkinson disease (first row) and the Parkinson disease with dementia group (second row). Sagittal, transversal, and coronal views (from left to right panel) in projection onto a standard MRI as three-dimensional surface projection (SPM99).

- 17 PN, 10 PND, 31 ZK
- Vychytávání FDOPA ve striatu signifikantně sníženo u PN i PND, není rozdíl mezi skup.
- PND – nižší vychytávání MP4A v parietálních obl. ve srovnání s PN

Cholinergní deficit AN, PND, DLB



Léky, které mohou zhoršovat nebo navodit kognitivní deficit u PN!

- Anticholinergika
- Amantadine
- TCA
- Poruchy paměti, pozornosti, exekutivních funkcí *Dubois et al., 1987; Cooper et al., 1992, Ehrt et al., 2010*
- Blokáda muskarinových receptorů koreluje s NFT, AP *Perry et al., 2003*

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Rivastigmine for Dementia Associated with Parkinson's Disease

Murat Emre, M.D., Dag Aarsland, M.D., Ph.D., Alberto Albanese, M.D.,
E. Jane Byrne, F.R.C.Psych., M.B., Ch.B., Günther Deuschl, M.D.,
Peter P. De Deyn, M.D., Ph.D., Franck Durif, M.D., Ph.D., Jaime Kulisevsky, M.D.,
Ph.D., Teus van Laar, M.D., Ph.D., Andrew Lees, M.D., Werner Poewe, M.D.,
Alain Robillard, M.D., F.R.C.P.C., Mario M. Rosa, M.D., Erik Wolters, M.D., Ph.D.,
Peter Quarg, M.Sc., Sibel Tekin, M.D., and Roger Lane, M.D.

Terapie PND

- Prokázána účinnost **rivastigminu** na kognitivní funkce vč. exekutivních funkcí a na behaviorální projevy PND
- Míra efektu u PND srovnatelná s efektem rivastigminu u AN (ADAS-cog, ADCS-CGIC)
- N.ú. také srovnatelé, zhoršení třesu

Emre et al., 2004

Memantin u PND/DLB: RCT

- Aarsland et, 2009: pacienti s PND nebo DLB
- V týdnu 24 pacienti na memantinu signifikantně lepší skóre v **CGIC** ve srovnání s placebem
- Zlepšení pozornosti ve skupině s memantinem (oproti skupině na placebu)
- Emre et al., 2010: efekt (CGIC, NPI) jen u pacientů s **DLB!**

Porucha metabolismu APP

- **Nízká hladina proteinu A β -42 může být rizikovým markerem rozvoje demence již v časném stádiu PN!**

(Siderowf, 2010)

Dg PND, DLB, AN: PIB PET

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

PIB PET: přehled

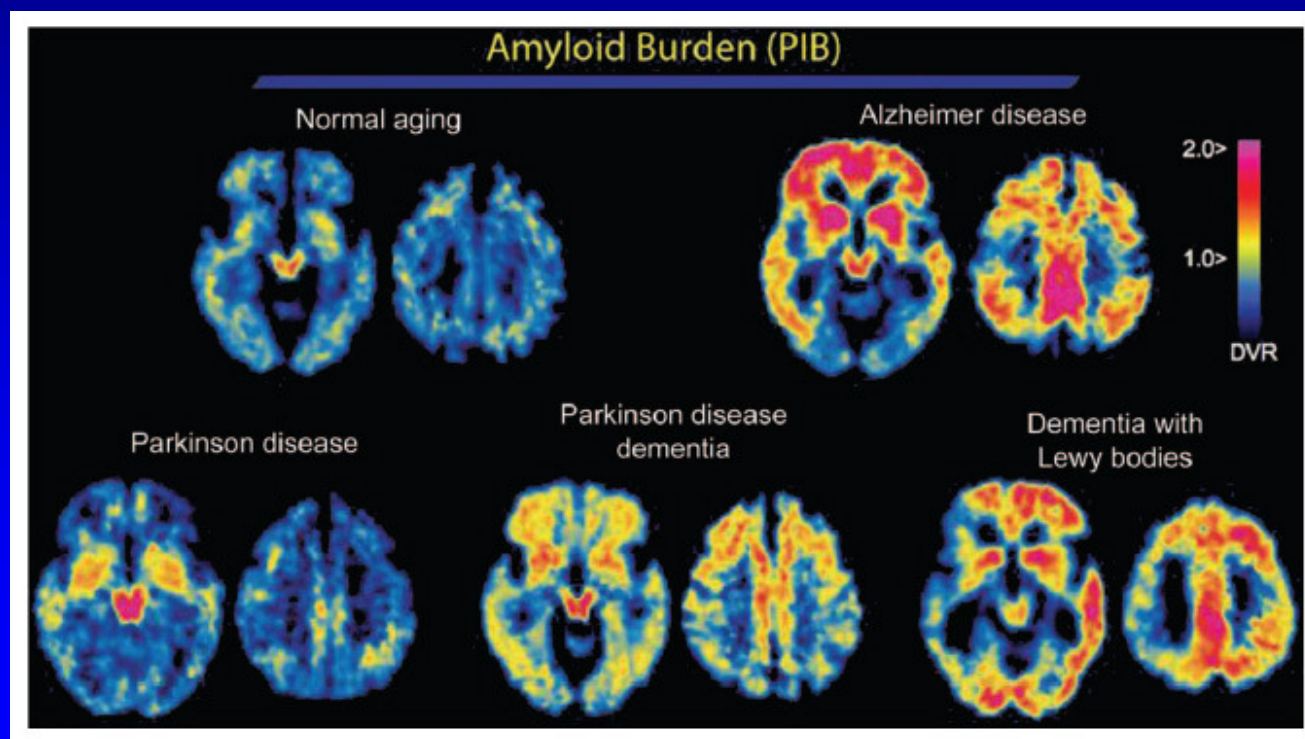
Brooks, 2009

Maetzler, 2008

Edison, JNNP 2008:

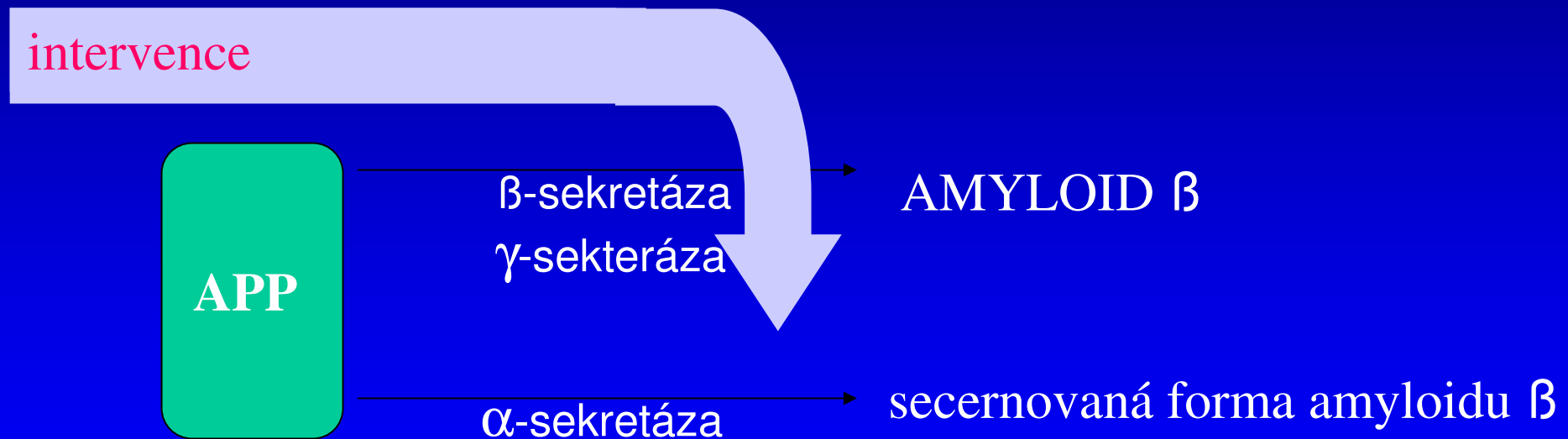
Není korelace s MMSE

Gomperts, 2008



Jiné cesty u AN? PND/ DLB???

- Imunizace?
- Inhibitory sekretáz?



Koncepce MCI-PN: závěry

- MCI je rizikovým faktorem pro rozvoj PND
- Přesná kritéria a maligní profil MCI-PN musí být teprve stanoveny
- MCI u PN má metabolický podklad
- Studium MCI-PN významné z hlediska prognózy, terapie i budoucí kauzální léčby
- Zapotřebí rozsáhlejší dobře navržené longitudinální studie