

SMÍŠENÁ DEMENCE

MUDr. Jiří Konrád

Psychiatrická léčebna Havlíčkův Brod

Autor uvádí přehled názorů a problematiku diferenciální diagnostiky demencí a smíšené demence.

Klíčová slova: smíšená demence, Alzheimerova nemoc, vaskulární demence, Nun study.

MIXED DEMENTIA

Author features survey of attitudes on dilemmas in differential diagnosis of various dementia types and mixed dementia.

Key words: mixed dementia, Alzheimer disease, vascular dementia, Nun study.

Psychiat. pro Praxi; 2007; 3: 129–132

Úvod

V diferenciální diagnostice demencí došlo za posledních dvacet let k velkému pokroku. Od 70. let 20. století je známo, že příčinou většiny demencí jsou neurodegenerativní onemocnění mozku, především Alzheimerova nemoc (AN), podle odborné literatury příčina poloviny až 2/3 všech demencí (3, 6, 11). Mnoho lékařů přesto žije v přesvědčení, že demence ve stáří jsou především cévního původu. Podle toho vypadají diagnózy – „sklerotická demence“, „sklerotická encefalopatie“, „AS cerebri“, „AS demence“ a podobně, paušálně přisuzované všem demenčním osobám (7). Diagnostika vaskulární demence (VaD) zůstává nejednotná přes vytvoření různých diagnostických kritérií. Některé neuropatologické studie z poslední doby ukázaly, že čistě vaskulárních demencí je patrně málo (13). Jiní autoři naopak tvrdí, že se jedná o druhou nejčastější demenci s 15–20% podílem v Evropě a v Severní Americe a s téměř 50% podílem v Japonsku a v Číně (11).

Po období poznání a diferenciace jednotlivých typů demencí došlo k další změně v pohledu na tuto problematiku. Ukázalo se, že u mnoha nemocných s demencí je mozek současně postižen více typy chorobných procesů. Nejvýznamnější je tato komorbidita u Alzheimerovy nemoci. Vedle alzheimerovských degenerativních změn v mozku (beta-amyloidové plaky a tau-proteinová klubka) mají nemocní i významné vaskulární léze – mozkové infarkty (5, 9). Pregnantně demonstroval tuto skutečnost David Snowden ve své proslulé „Nun study“ (13). Pro tuto kombinaci se sice nejednotně, ale dost často užívá pojem „smíšená demence“ (SD).

Typy demencí, pojem smíšené demence

Etiologické dělení demencí ukazují obrázky 1 a 2. **Definitivní diagnóza demencí je neuropatologická**, proto je klinická diferenciální diagnostika obtížná a **klinicky lze stanovit jen pravděpodobnou nebo možnou diagnózu**. Situaci komplikuje skutečnost, že existují různé varianty jednotlivých nemocí s různou lokalizací patologických změn, a tedy i různými

klinickými projevy. Také se u jednoho nemocného často vyskytuje více patologických procesů. Asi **nejčastější je kombinace Alzheimerovy nemoci (AN) a cerebrovaskulární nemoci (CVN) – mozkové aterosklerózy**. Tato informace je ostatně stará stejně jako samotná Alzheimerova nemoc – již u prvního Aloise Alzheimerem popsané pacientky s touto nemocí Augusty D. byly při autopsii mozku nalezeny plaky, neurofibrilární klubíčka a arteriosklerotické změny (4, 5). Současně se ovšem vyskytují také AN a synukleinopatie (např. nemoc s Lewyho tělísky) a další kombinace postižení mozku (2).

Otázka relativní četnosti jednotlivých příčin demencí je v literatuře diskutována často a různí autoři zastávají někdy velmi odlišné názory. Obrázek 3 uvádí možný pohled na situaci (4). **Většina autorů soudí, že za více než 50% demencí zodpovídá Alzheimerova nemoc** (2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 13).

Pojem „smíšená demence“ (SD) se nejčastěji vztahuje ke kombinaci nesporné Alzheimerovy nemoci a cerebrovaskulární nemoci (vaskulární encefalopatie), ale rozlišení mezi oběma poruchami je sporné. K diagnostikování smíšené demence jsou používána klinická a zobrazovací kritéria možné Alzheimerovy nemoci a cerebrovaskulární nemoci. Ovšem kauzální vztahy mezi cévními mozkovými lézemi a demencí jsou nejasné. **Důležité jsou především lokalizace cévních změn (strategické mozkové infarkty** – v mediální temporální oblasti vč. hippocampu, v thalamu a v nucleus caudatus, ve fronto-cingulární oblasti a v oblasti gyrus angularis), **objem a četnost změn** (postižení minimálně 30–50 ml mozkové tkáně infarkty) a **postižení podkorové bílé hmoty** (tzv. „small vessel disease“, dále pojmy Binswangerova nemoc/„white matter lesions“/„leukoaraiosis“) (3, 4, 7).

Alzheimerova nemoc, diagnostická kritéria

Považují za nutné zopakovat základní známé informace. Při Alzheimerově nemoci **dochází k rychlejší atrofii mozku než při normálním stárnutí**. Tato atrofie je podmíněna mj. zmenšováním velikosti

neuronů a snižováním jejich počtu. Hlavními neuropatologickými diagnostickými znaky AN jsou:

- 1) extracelulární **neuritické (senilní) plaky** tvořené především **amyloidem beta40 a beta42**
- 2) intracelulární (původně) **neuronální klubka (tagles)** – Alzheimerův objev, tj. **Alzheimerovy změny neurofibril, tvořené nadměrně fosforylovaným tau-proteinem**.

Neuropatologická kritéria diagnózy AN se stále vyvíjejí, jejich přehled naprosto překračuje účel tohoto článku. Podobně pokrok poznání genetických dispozic přesahuje rámec sdělení (6).

Je vhodné připomenout si diagnostická kritéria Alzheimerovy nemoci. **Definitivní diagnóza AN je dosud pouze sekční, klinická diagnóza AN může být jen pravděpodobná nebo možná**. Závazná jsou pro nás kritéria podle mezinárodní klasifikace nemocí, 10. decenální verze (12). Významná jsou diagnostická kritéria Americké

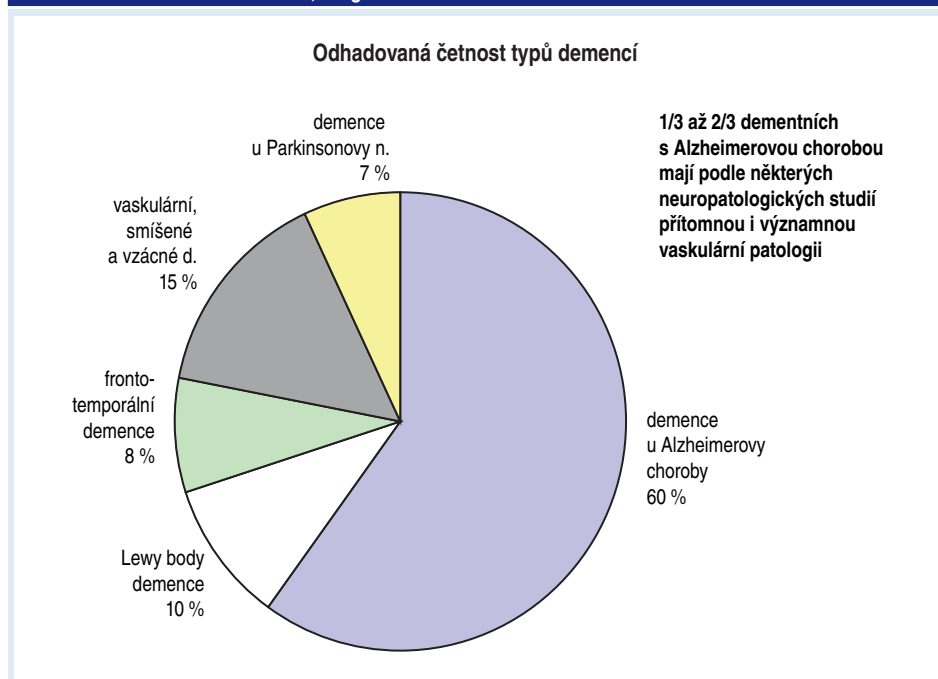
Obrázek 1. Základní klinické dělení – zjednodušené rozdělení demencí podle neuropatologie

- **PRIMÁRNÍ** –
 - atroficko – degenerativní
- **SEKUNDÁRNÍ** –
 - ischemicko – vaskulární demence
 - ostatní sekundární demence

Obrázek 2. Neurodegenerativní onemocnění způsobující demence

- Alzheimerova nemoc (Alzheimerova demence)
- tauopatie (frontotemporální demence a parkinsonismus vázané na chr. 17, progresivní supranukleární obrna – PSP, kortikobazální degenerace, Pickova nemoc, demence s argyofilními zrny...)
- synukleinopatie (Parkinsonova nemoc, demence s Lewyho tělísky, mnohotná systémová atrofie – MSA)
- onemocnění s opakováním tripletů (Huntingtonova chorea, spinocerebellární ataxie, Friedreichova ataxie...)
- prionová onemocnění (Gerstmannův-Sträusslerův-Scheinkerův syndrom – GSS, fatální familiární insomnie – FFI, Creutzfeldtova-Jakobova n. – sporadická a familiární)
- frontotemporální lobární degenerace
- ostatní (jiné) neurodegenerace
- onemocnění motoneuronu

Obrázek 3. Alzheimerova nemoc, diagnostická kritéria



Tabulka 1. Diagnostická kritéria DSM-IV pro demenci Alzheimerova typu (12)

Mnohočetný kognitivní deficit s oběma následujícími projevy:	
A	1) zhoršení paměti 2) nejméně jedna z následujících kognitivních poruch: afázie, apraxie, agnozie, narušení exekutivních funkcí (plánování, organizování, následnosti, abstrakce)
B	Uvedené kognitivní deficity dle A 1 a 2 způsobují zřetelné zhoršení výkonu sociálních a pracovních funkcí proti předchozí úrovni fungování
C	Postupný začátek a neustálá progresse
D	Kognitivní deficit není způsoben následujícími příčinami (dg. per exclusionem): 1) jinými chorobami CNS způsobujícími demenci (cerebrovaskulární nemoc, jiné degenerativní nemoci, nádor atd.) 2) systémovým onemocněním způsobujícím demenci (hypofyreóza, avitaminóza B12, k. listové, lues... atd.) 3) substancemi (návykové látky, intoxikace...)
E	Deficity se nevyskytují výlučně v průběhu deliria
F	Příznaky nelze přičítat jiné poruše (deprese, schizofrenie)

psychiatrické společnosti DSM-IV, výzkumná kritéria NINDS-ADRDA a existují mnohá další. Neuropatologická diagnostika má svoje vlastní kritéria, která nejsou také jednotná, existuje několik verzí (podle Khachaturiana, kritéria CERAD, NIA-Reagan Institute criteria) (5).

S ohledem na jejich přehlednost a srozumitelnost uvádím jako příklad kritéria DSM-IV (tabulka 1).

Vaskulární demence (VaD), diagnostická kritéria

Pro demenci na podkladě cévních změn se užívalo a dosud užívá řada názvů: arteriosklerotická demence, multi-infarktová demence (Hachinski et al. 1974), demence po cévní mozkové příhodě, **vaskulární demence (VaD)**, cerebrovaskulární demence, **ischemicko-vaskulární demence**, **vaskulárně-ischemická demence** a další. Jde o živé téma, kterým se více než psychiatři zabývají neurologové. Také diagnostických kritérií klinických i neuropato-

logických se užívá celá řada. Celá problematika je nesmírně složitá a její komentář přesahuje rozsah tohoto článku (3, 4).

K ilustraci složitosti problému cituji předního odborníka v oblasti vaskulární demence Gustavo C. Romána, jednoho z autorů výzkumných diagnostických kritérií pro VaD NINDS-AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences): „Současné s pokroky na poli poznání VaD se objevuje řada kontroverzních a škodlivých tvrzení a mýtů. Mýtus č. 1 – VaD není klinická jednotka. Falešná představa, že VaD neexistuje, je zvláště destruktivní, protože navozuje představu, že nemá smysl VaD studovat a zkoumat. Va skutečnosti patří vaskulární mozkové léze k nejčastějším a nejdůležitějším komponentám demence ve stáří. Mýtus č. 2 – Vaskulární demenci je tak obtížné diagnostikovat, že ji mohou rozpoznat pouze experti. Ve skutečnosti zvláště diagnóza poin-

faktové demence je přímočará. Většina případů VaD splňuje kritéria NINDS-AIREN pro pravděpodobnou VaD. Mýtus č. 3 – Zlepšení subjektů s VaD v klinických studiích s inhibitory cholinesteráz je způsobeno tím, že v pozadí je nerozpoznaná Alzheimerova nemoc. Ve skutečnosti přitom experimentální, klinická i patologická evidence potvrzuje cholinergní deficit u VaD nezávisle na přítomnosti či nepřítomnosti alzheimerovské patologie“ (10, 11).

Jiný pohled – příběh řádových sester – „Nun study“

Doktor David A. Snowdon z Univerzity Kentucky v Lexingtonu přesvědčil řádové sestry z kongregace „School sisters of Notre Dame“ ke spolupráci na výzkumu Alzheimerovy nemoci. **Jedním z cílů autorů bylo zjistit vztah mezi AN, mozkovými infarkty a klinickou expresí demence.** Mezi lety 1991 a 1993 bylo do studie zařazeno 678 účastnic ve věku do 75 do 102 let, které byly pravidelně 1x ročně vyšetřovány kognitivními testy (baterie sedmi testů sestavená CERAD – Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) a byl sledován i jejich somatický stav. Do konce r. 1995 zemřelo 161 žen, u 146 byly neuropatologicky vyšetřeny jejich mozky. Vzorek byl dále redukován pouze na ty účastnice, které dosáhly bakalářského stupně vzdělání k minimalizaci vlivu nízkého vzdělání. Dále byly vyloučeny subjekty, u nichž byly zjištěny jiné příčiny kognitivní poruchy než AN a mozkové infarkty. Výsledný vzorek obsahoval 102 osob (obrázek 4).

Výsledky studie ukázaly, že ne vždy se musí rozvinutá Alzheimerova nemoc během života prezentovat demencí (31% osob s AN netrpělo demencí!) a že **současná přítomnost mozkových infarktů („cerebrovaskulární nemoci“) – tedy „smíšená demence“ vede k častější klinické expresi demence.** Studie ukázala i důležitost AN pro rozvoj demence. Subjekty, které nebyly postiženy AN, měly mozkové infarkty prakticky stejně často, ale demence se u nich rozvinula jen jednou. Doktor Snowdon a jeho spolupracovníci vytěžili ze spolupráce s řádovými sestrami mnoho dalších poznatků. Vzhledem k výjimečnosti zkoumaného souboru (životní styl, stravování atd.) nelze výsledky „Nun study“ uplatňovat na celou populaci. Extrémní závěr, že vaskulární demence neexistuje, kritizovaný Gustavo Románem, by byl jistě chybný. „Nun study“ ale mimo jiné jistě umožnila lépe chápat vztahy neurodegenerace, aterosklerózy mozkových tepen a klinického obrazu demence (13).

Jak to tedy je se „smíšenou demencí“?

Jistě složité, jak je patrné z dosud uvedeného a jak ilustruje přehled některých studií sledujících četnost smíšené demence – AN + VaD (5) (tabulka 3):

Tabulka 2. Diagnostická kritéria NINDS-AIREN pro vaskulárně-ischemickou demenci (VID) (10)

Možná (possible) VID	
1)	Klinická kritéria demence s jedním nebo více mozkovými infarkty
2a)	Anamnéza (jeden mozkový infarkt v časové souvislosti s rozvojem demence)
2b)	Binswangerův syndrom s časnou močovou inkontinencí, poruchami chůze, vaskulárními rizikovými faktory, lézemi v bílé mozkové hmotě na zobrazovacích vyšetřeních
Pravděpodobná (probable) VID	
1)	Všechny klinické známky demence
2)	Dva nebo více mozkových infarktů (anamnéza, klinické příznaky, zobrazovací metody) nebo jeden infarkt následovaný potvrzenou demencí
3)	Aspoň jeden mozkový infarkt mimo mozeček potvrzený zobrazovacími metodami

Obrázek 4. Mozkové infarkty (CVD) a klinické vyjádření Alzheimerovy nemoci (13)

Celkem 102, 45 osob (= 44 %) ze souboru bylo dementních

neuropatologicky stanovena Alzheimerova choroba u 61 sester		bez neuropatologických známek Alzheimerovy choroby 41 sester	
z 61	→ S DEMENCÍ (CERAD) 42 (69%)	ze 41	→ S DEMENCÍ (CERAD) 3 (7%)
s mozkovými infarkty 24 (39%)	→ S DEMENCÍ 21 (88%)	s mozkovými infarkty 15 (37%)	→ S DEMENCÍ 1 (7%)
bez mozkových infarktů 37 (61%)	→ S DEMENCÍ 21 (57%)	bez mozkových infarktů 26 (63%)	→ S DEMENCÍ 2 (8%)

Tabulka 3. Neuropatologické studie smíšené demence (Jellinger)

Autoři	Případy smíšené demence	%	Celkový počet případů N
Tomlinson et al. (1970)	9	18	50
Todorov et al. (1975)	250	32	776
Molsa et al. (1985)	6	10,3	58
Ulrich et al. (1986)	6	11	54
Alafuzoff et al. (1987)	15	27	55
Joachim et al. (1988)	10	7	150
Boller et al. (1989)	2	3,7	54
Jellinger et al. (1990)	53	7,9	675
Brun (1994)	63	36	175
Ince et al. (1995)	4	5,9	69
Bowler et al. (1998) [* po přezkoumání]	3/22	2/18	122
Seno et al. (1999)	13	11	122
Akatsu et al. (2001)	14	6	237
Jellinger (2002) [dementní/pravděpodobná AN]	26/7	3,1/1,3	815/550

Neurolog Amos Korczyn zdůrazňuje skutečnost, že vaskulární změny mohou přispívat k manifestaci AN. Upozorňuje i na překvapivé zjištění, že rizikové faktory, které přispívají k rozvoji cerebrovaskulární nemoci, jsou rizikovými faktory i pro AN. Tyto informace podporují **užitečnost konceptu smíšené demence**, které autor navrhuje včetně jednoduchých diagnostických kritérií (obrázek 5) (8).

Širší pojetí smíšené demence ukazuje Barker s kolegy ve své studii relativního zastoupení jednotlivých podtypů demencí ve vzorku 382 subjektů. Nejčastěji diagnostikovali AN (77 %), následovanou

demencí s Lewyho tělísky – LBD (26 %), VaD (1 %), hipokampální sklerózou – HS (13 %) a frontotemporální demencí – FTD (5 %). Současný výskyt různých patologických projevů – smíšená patologie – byl častý. AN byla přítomna u 66 % subjektů s LBD, 77 % s VaD a u 66 % s HS. Relativní frekvence VaD stoupala s věkem. Výsledky studie ukazuje obrázek 6 (2).

Klinický neurobiolog Kurt Jellinger detailně zkoumá souvislosti AN a CVN a podává **výčet různých typů cévních změn**. Upozorňuje na **vzájemný přesah cévních změn u AN a CVN**. Součástí

vaskulární patologie u AN je mozková amyloidová angiopatie, mikrovaskulární degenerace, narušení (prosakování) hematoencefalické bariéry (sérové proteiny), haemorrhagie od petechiálních po makrohaemorrhagie, velké infarkty i mikroinfarkty, léze bílé hmoty. **K příčinám cerebrovaskulární nemoci (CVN)** patří systémová onemocnění, ateroskleróza jako taková, tromboembolická nemoc, srdeční onemocnění, hypoperfuze při nestabilním krevním tlaku a další. **K projevům CVN patří tzv. „small vessel disease“** (ischemická degenerace bílé hmoty (Binswangerova nemoc, leukoaraióza), cribriformní atrofie bílé hmoty, lakunární infarkty v bílé hmotě a podkorových jádrech, granulózní atrofie kůry), dále tzv. **„large vessel disease“** (extenzivní multifokální infarkty – tzv. multiinfarktová demence a tzv. **strategické infarkty** v mediální temporální kůře, v gyrus angularis, v mediálním thalamu, hipokampu a ve frontocingulární oblasti). **Při hypoperfuzi** dochází k hipokampální skleróze a laminární kortikální nekróze. Ke vzácným vaskulárním chorobám patří CADASIL, mozková amyloidóza, mozková vaskulitida a „antiphospholipid antibody syndrom“ (4).

Diagram ukazuje ve zjednodušené formě vztahy patogenetických faktorů při rozvoji smíšené demence (5).

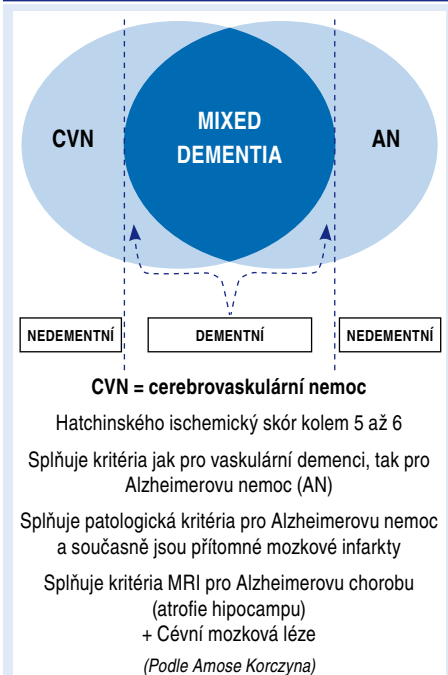
Závěr

Pojem **smíšená demence** odkazuje nejčastěji na kombinaci AN a cerebrovaskulární nemoci. Vzhledem k významným vzájemným přesahům obou nemocí je rozlišení mezi oběma poruchami někdy diskutabilní.

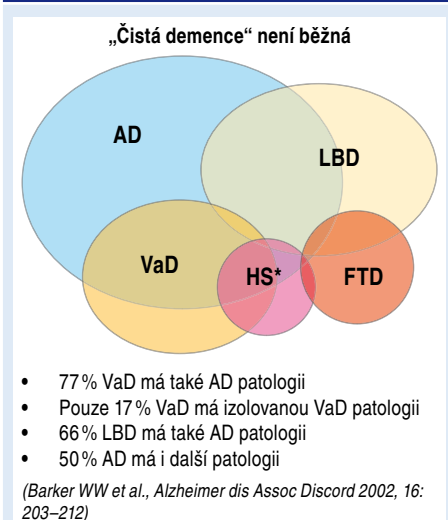
Existuje silná vazba a synergické efekty mezi AN a cerebro(mikro)vaskulárními změnami. Pro klinickou diagnózu smíšené demence jsou vhodná užívaná klinická a neurozobrazovací kritéria pro diagnostiku AN a CVN jako samostatných nemocí. Všeobecně akceptovaná ověřená histopatologická kritéria pro diagnózu VaD a smíšené demence v současnosti nejsou k dispozici. Příčinný vztah mezi mozkovými lézemi a demencí také není zcela jasný. Prevalence smíšené demence v populaci není známa. V pitevních studiích dementních pacientů byla zjištěna prevalence smíšené demence v rozsahu od 2 % do 58 % (5).

Hlavní patogenetické faktory indukující AN, VaD i SD nasvědčují synergickým vztahům mezi těmito poruchami. Nicméně současná morfológická kritéria pro AN a VaD mají omezenou použitelnost pro diagnostiku SD, a je proto potřebné najít přesnější klinicko-patologická vodítka. Klinická obtížnost diferenciální diagnostiky demencí by nás neměla vést k „diagnostickému nihilismu“. Především kvalitní anamnéza a přihlídnutí k pomocným vyšetřením (nejen zobra-

Obrázek 5. Co je to „smíšená demence“

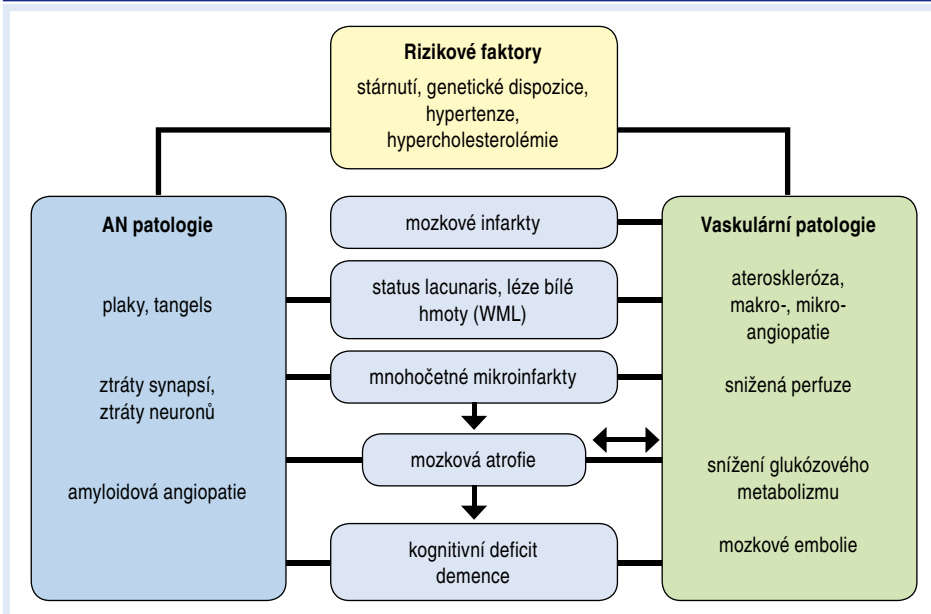


Obrázek 6. Frekvence neuropatologických změn v postmortální analýze pitevní studie



zovací metody) umožňují ve většině případů stanovit „pravděpodobnou“ klinickou diagnózu. S ohledem na různou léčitelnost a různá rizika při léčbě jednotlivých demencí má smysl se pokoušet o jejich klinickou diferenciální diagnostiku. To vede k lepšímu pochopení průběhu a projevů demence a vyšší kvalitě jejich léčby a techniky ošetřování (4, 7).

Diagram 1. Patogenetické faktory ve vývoji smíšené demence (podle Jellingera)



V klinické praxi je užitečné při splnění klinických dg. kritérií pro pravděpodobnou nebo možnou AN a současném výskytu významných cévních lézí (tabulka 2) používat klinickou diagnózu „**pravděpodobná (možná) Alzheimerova nemoc, smíšený typ s vaskulárními změnami**“ **G30.8**, respektive sekundární psychiatrickou diagnózu „**pravděpodobná (možná) Alzheimerova demence, smíšený typ s vaskulárními změnami**“ **F00.2**.

Z hlediska terapie platí podobná pravidla jako pro léčbu AN – tedy kognitiva – inhibitory cholinesteráz a memantin.

MUDr. Jiří Konrád
Psychiatrická léčebna
Rozkošská 2147, 580 01 Havlíčkův Brod
e-mail: jkonrad@itv.hbnet.cz

Literatura

1. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition, Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.
2. Barker WW et al. Relative frequencies of Alzheimer disease, lewy body, vascular and frontotemporal dementia and hippocampal sclerosis in the State of Florida brain bank. Alzheimer Dis Assoc Disord 2002 Oct-Dec; 16 (4): 203–212.
3. Del Sera T, Hachinski V, Merskey H, Munoz DG. Alzheimer disease with and without cerebral infarcts. Journ Neurol Sci, April 2005; Vol 231, Issue 1: 3–11.
4. Jellinger KA. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. J. Neural Transm 2002 109: 813–836.
5. Jellinger KA. The enigma of vascular cognitive disorder and vascular dementia. Acta Neuropathol 2007 113: 349–388.
6. Jirák R, Koukolík F. Demence. Neurobiologie, klinický obraz, terapie. Galén, 2004.
7. Knopman DS. Dementia and cerebrovascular disease. Mayo Clinix Proceedings; Feb 2006; 81 (2): 223–230.
8. Korczyn AD. Mixed dementia – the most common cause of dementia. Annals of the New York Academy of Sciences 2002, 977: 129–134.
9. Mungas D, Reed BR, Ellis WG, Jagust WJ. The effects of age on rate of progression of Alzheimer disease and dementia with associated cerebrovascular disease. Arch Neurol 2001.
10. Román GC et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International workshop. Neurology 1993; 43: 250–260.
11. Román GC. Facts, myths and controversies in vascular dementia. Journal of the neurological Sciences, Volume 226, Issue 1–2, Pages 49–52.
12. Smolik P. Duševní a behaviorální poruchy, 2. revidované vydání, Maxdorf, 1996, 2002.
13. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. JAMA, March 12; 1997: 813–817.