

a

KAPITOLY MODERNEJ PSYCHIATRIE

MUDr. Marek Zelman

SYMPTOMATICKÉ DEMENCE

recenzent: MUDr. Ľubica Forgáčová, PhD.

atestačná práca 2005



Vydané s podporou spoločnosti Lundbeck

Lundbeck



MUDr. Marek Zelman
atestačná práca 2005

SYMPTOMATICKÉ DEMENCIE

recenzent: MUDr. Ľubica Forgáčová, PhD.



PREDSLOV

Našej odbornej psychiatrickej verejnosti sa už určite dostala do povedomia spoločná edícia Psychiatrickej spoločnosti SLS a spoločnosti Lundbeck Kapitoly modernej psychiatrie, v ktorej boli od r. 2002 postupne publikované už štyri odborné (doktorandské a atestačné) práce, vydané s podporou spoločnosti Lundbeck. Čitateľovi sa dostáva do rúk ďalšia, atestačná práca MUDr. Mareka Zelmana, primára Psychiatrického oddelenia NsP, Brezno. Názov jeho písomnej práce k špecializačnej skúške v odbore psychiatria je stručný – Symptomatické demencie.

Autor sa podujal poskytnúť praktický a klinicky orientovaný prehľad tých symptomatických demenčných syndrémov, ktoré sa vyskytujú pri ochoreniach, ktoré nepostihujú primárne iba centrálny nervový systém. Postupne sa venuje otázkam histórie pojmu demencie, klasifikácii demenčných syndrémov, epidemiológii, diagnostike a diferenciálnej diagnostike demencií. Už v týchto všeobecnejšie koncipovaných častiach berie autor do úvahy svoj cieľ a sústreďuje pozornosť od začiatku na problém symptomatických demencií. Jednotlivé symptomatické demencie prezentuje z hľadiska predpokladanej etiopatogenézy, klinického obrazu a liečby. Tri kazuistiky – demenčný syndróm pri CJD, demenčný syndróm pri deplécii niacínu pri karcinoide a paraneoplastická demencia vhodne dokumentujú pestrosť problematiky a náročnosť diagnostiky symptomatických demencií.

Treba vyzdvihnúť skutočnosť, že sa autorovi podarilo veľký objem informácií (cituje 116 prác zo zahraničnej aj domácej literatúry) usporiadať systematicky a prehľadne do pútavého a zmysluplného celku. Téma, ktorú autor spracoval je nielen aktuálna, ale klinicky veľmi významná najmä vzhľadom na preukázaný fakt, že určitá časť symptomatických demencií má potenciálne liečiteľnú príčinu a reverzibilný priebeh.

Autor preukázal veľmi dobrú orientáciu v domácej aj cudzojazyčnej odbornej literatúre. Aj po formálnej stránke je práca na vysokej úrovni: vhodné členenie textu a jeho proporčnosť, precíznosť a bezchybnosť či farebné rozlišovanie.

Z atestačnej práce aj z uvedených kazuistík vyplýva, že diagnostika symptomatických demencií môže byť veľmi náročná, nezriedka sa diagnóza určí až po dlhom období. Môžeme sa tešiť do budúcnosti, pretože MUDr. Marek Zelman si predsavzal, že sa pokúsi vypracovať štandardný diagnostický postup, ktorý by pomohol predchádzať diagnostickým omylom a urýchlil by diagnostiku symptomatických demencií. Držíme mladému kolegovi palce, aby sa mu darilo nielen na poli klinickej psychiatrickej praxe, ale aby ďalej rozvíjal svoj potenciál v oblasti publikačnej a prednášateľskej.

MUDr. Ľubica Forgáčová, PhD.
Psychiatrická klinika SZU
V Bratislave, 2. 5. 2007

OBSAH

PREDSLOV	3
ÚVOD	7
1. HISTÓRIA POJMU DEMENCIA	9
Demencia Alzheimerovho typu	9
Vaskulárne demencie	10
2. SYNDRÓM DEMENCIE	10
Frontotemporálne demencie	12
Temporoparietálne demencie	12
Okcipitálne demencie	12
Subkortikálne demencie	12
3. KLASIFIKÁCIA DEMENCIÍ	13
4. EPIDEMIOLOGIA DEMENCIÍ	16
5. DIAGNOSTIKA A DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA DEMENCIÍ	17
Diagnostika dementného syndrómu	17
Diferenciálna diagnostika demencií	19
Diagnostika etiológie demencie	21
6. SYMPTOMATICKÉ DEMENCIE	27
Demencia pri HIV/AIDS	27
Demencia pri progresívnej paralýze	30
Demencia pri neuroborelióze	31
Demencie pri priónových ochoreniach	32
Kazuistika 1. – Dementný syndróm pri CJD	34
Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)	37
Ďalšie infekčné príčiny demencie	38
Metabolické demencie	39
Demencie pri hereditárnych metabolických poruchách	40
Demencie pri nutričných deficitoch	41
Kazuistika 2. – dementný syndróm pri deplécii niacínu pri karcinoide	44
Demencie pri endokrinopatiách	45
Hepatálna a uremická encefalopatia	47
Toxické demencie	48
Demencia pri traume hlavy	50
Demencie pri nádorových ochoreniach	52
Kazuistika 3. – paraneoplastická demencia	53

ZÁVER	55
ZOZNAM TABULIEK A KAZUISTÍK	57
LITERATÚRA	58

ÚVOD

Problém demencií v psychiatrii, gerontopsychiatrii a súvisiacich medicínskych odboroch nadobúda v súčasnosti na význame v súvislosti so starnutím populácie (najmä) v rozvinutých krajinách bohatého Západu a Severu.

Podiel ľudí starších ako 65 rokov je v súčasnosti v populácii rozvinutých krajín asi 12%, odhadovaný nárast počtu ľudí nad 85 rokov do polovice tohto storočia je asi šesť až sedemnásobný (Foster, 2004).

Spolu so starnutím populácie bude zákonite narastať aj incidencia duševných porúch s predominantným výskytom vo vyššom veku – teda najmä demencií.

Väčšina dementných syndrémov, ktorú tvorí najmä demencia pri Alzheimerovej chorobe je bohužiaľ v súčasnej dobe ireverzibilná. Napriek tomu existuje istý podiel symptomatických demencií, ktoré majú potencionálne liečiteľnú príčinu a reverzibilný priebeh. O to dôležitejšia je najmä pri nich rýchla a presná diagnostika, ktorá môže pomôcť v pozitívnom zmysle ovplyvniť ich prognózu.

Súčasný výskum je však orientovaný najmä na Alzheimerovu demenciu. Pri hľadaní podkladov pre túto prácu som v internetovom medicínskom vyhľadávači Medline zadal kľúčové slovo „demencia“ a pri zoradení podľa relevancie informácie sa prvý výsledok iný ako v súvislosti s Alzheimerovou chorobou alebo vaskulárnou demenciou objavil až v ôsmej desiatke výsledkov, aj ten však bol venovaný demencii pri HIV infekcii.

Táto prehľadová práca si kladie ambíciu podať prakticky a klinicky orientovaný prehľad symptomatických dementných syndrémov – vzhľadom na jej obmedzený rozsah zamerať na užšiu definíciu „symptomatickosti“, teda na demencie pri ochoreniach, ktoré nepostihujú primárne iba centrálny nervový systém.

1. HISTÓRIA POJMU DEMENCIA

Pojem demencia (demens – lat. odnímajúci, nezmyselný, nerozumný, bezzmyslový, zbavený rozvahy) označuje pacientov s chronickým poškodením mozgu a ťažkou deterioráciou intelektových procesov. Prvýkrát ho použil encyklopedista Celsus v svojej *De re medicina*, publikovanej okolo roku 30 n.l. O storočie neskôr Aretaeus prvýkrát popísal senilnú demenciu termínom *senilita* „je pohromou neskorého veku... začína v starobe a sprevádza človeka do smrti“, mal teda v medicínskom kontexte podobný význam ako v súčasnosti.

Cosin (1592) ju definuje ako „vášeň ducha zbavujúca ho svetla a pochopenia, alebo...ak je človeku odobraté vnímanie a chápanie vecí okolo“ (Mental Health History Words, 2005).

Objavil sa aj v osvietenskej francúzskej Encyklopédii (1751-1752). Právny obsah získal pojem demencia v 17. storočí, lekársky obsah v storočí nasledujúcom. Formálnu právnu podobu získal vo francúzskom občianskom zákonníku známom pod Code Napoleon (1804-1807). Oxfordský slovník datuje tento pojem do neskorého 18. storočia (Jirák a Koukolík, 2004).

Ešte v priebehu 19. storočia bolo však rozlišovanie demencie ako syndrómu často nepresné. Termín demencia bol používaný aj Pinelom (1801), ktorý rozoznával akútnu (neskôr zmätenosť) a chronickú demenciu, Esquirol (pravdepodobne medzi 1812 a 1822) rozoznáva demenciu a amenciu, pričom amencia znamená nedostatok mentálnych schopností od detstva (idiocia) a demencia je ich stratou v dôsledku choroby („človek v stave demencie stráca výhody, ktoré predtým dosiahol, bol bohatým, stal sa chudobným, idiot naproti tomu, bol vždy v stave nedostatku a mizérie“, Mental Health History Words, 2005).

Georget (1820) rozdelil demencie na primárne, pri ktorých dochádzalo najprv k poruche intelektu a sekundárne, ktoré sa manifestovali spočiatku inými duševnými príznakmi a neskôr viedli k poruche intelektu (napríklad mánia alebo *dementia praecox*).

Klinický pojem presenilnej demencie zaviedol v roku 1845 Griesinger, ktorý ju považoval za následok ochorenia mozgových artérií. V roku 1872 Huntington napísal článok „On chorea“, v ktorom diskutuje o typickom prípade v súčasnosti známom ako Huntingtonova choroba. O dvadsať rokov neskôr Pick (1892) v článku „On the relation between aphasia and senile brain atrophy“ popisuje prípad Augusta H., 71-ročného pacienta so senilnou demenciou, v tom istom roku Blocq and Mariensco popísali v kortexe pacienta plaky, ktoré boli neskôr pomenované senilné (Simchowitzzom v roku 1911, Freepapers.net, 2005).

Demencia Alzheimerovho typu

Ďalší rozvoj poznatkov o štruktúre mozgu umožnil Cajalov objav impregnácie mozgového tkaniva striebornými soľami. Pri analýze demencií Alzheimer zistil, že nie všetky je možné pripísať vaskulárnej etiológii. Prelomom v histórii pojmu (senilnej) demencie je rok 1906, v ktorom Alois Alzheimer prezentoval prípad Augusty D., v roku 1911 potom pokračuje popisom parenchymatóznych demencií s neurofibrilárnou degeneráciou a senilnými plakmi (v posledných rokoch minulého storočia boli v Mníchove objavené pôvodné Alzheimerove preparáty Augusty D. a Johanna F. a modernými histopatologickými technikami v nich boli verifikované zmeny charakteristické pre dnešné ponímanie demencie Alzheimerovho typu).

rovho typu – DAT). Pozorovania boli však už skôr potvrdené inými autormi, Kraepelin ich nazýval presenilnou demenciou, ktorá zahŕňala aj Kahlbaumovu presbyofréniu ako formu nastupujúcu v skoršom veku (paradoxne samotný Alzheimer považoval túto formu len za atypickú prezentáciu senilnej demencie). Nálezy podobné Alzheimerovmu popisu sa v nasledujúcich rokoch začali množiť, boli publikované kauzistické práce viacerých autorov (Perusini, Rodriguez, Bonfiglio). Debata o presenilnej a senilnej forme demencie Alzheimerovho typu bola uzatvorená v roku 1976 Katzmanom zlúčením týchto diagnóz do jednej nozologickej kategórie (Koukolík a Jiráček, 1999).

Vaskulárne demencie

História vaskulárnych demencií pravdepodobne začína v učebnici neurológie *De cerebri mortis* z roku 1549 od Jasa de Patis, ktorá vyšla v Bazileji, nachádza sa v nej kapitola venovaná demencii („*De memoriae detrimento*“, Roman, 1999). V roku 1910 oddelil Emil Kraepelin od skupiny senilných a presenilných demencií skupinu, ktorú nazval „*das Arteriosklerotische Irresein*“, opieral sa pri tom o Alzheimerove a Bingswagerove práce týkajúce sa rozlišovania progresívnej paralýzy od iných foriem demencie. V spektre vaskulárnej demencie neuropatológovia popisovali zmeny typu status cribrosus, artériosklerotické zmeny, perivaskulárnu gliózu, granulárnu atrofiu mozgovej kôry s klinovitými mozgovými mikroinfarktami, gliózou a laminárnymi nekrozami. Pojem však postupne splynul s pojmom senilnej demencie a až do sedemdesiatych rokov 20. storočia (do oddelenia demencie pri Alzheimerovej chorobe) bol považovaný za jednu nozologickú jednotku. V súčasnosti sa však trend otáča a do popredia sa dostávajú popisy cievnych zmien pri Alzheimerovej demencii (Jiráček a Koukolík, 2004).

V roku 1920 bola k trom základným typom demencií (senilná, presenilná, progresívna paralýza) pridaná Creuzfeldtom a Jacobom spastická pseudoskleróza. V 20. storočí dochádza potom k dlhému a komplikovanému ohraničovaniu rôznych podôb Alzheimerovej choroby od vaskulárnych demencií a demencií ďalšej etiológie, diskutuje sa o korelácii anatomickeho nálezu a klinickej závažnosti, oddelujú sa nové klinické manifestácie ako napríklad „ľahká kognitívna dysfunkcia“.

2. SYNDRÓM DEMENCIE

V histórii demencie sa dajú odlišiť dve obdobia. V prvom období od počiatkov psychiatrie do sedemdesiatych rokov 20. storočia bola demencia považovaná za chorobu. Neskôr ju už považujeme za syndróm. Konceptia demencie ako choroby bola založená na anatomicom a klinickej prístupe. Boli identifikované tri ochorenia: progresívna paralýza, neskôr spojená so syfilisom, vaskulárna demencia ako ju popísal Klippel a parenchymatózne demencie.

V päťdesiatych rokoch sa však stali dve udalosti, ktoré viedli k novým prístupom v koncepcii demencie. Boli objavené formy demencie medzi presenilnou Alzheimerovou chorobou a senilnou demenciou. Sjögren popísal prípad demencie vo vyššom veku ako nastupovala presenilná Alzheimerova forma bez extrapyramídových príznakov, mozgových infarktov alebo príznakov afázie, agnózie a apraxie, ale s podobným histopatologickým

obrazom so senilnými plakmi a neurofibrilárnymi vretienkami, ktorú nazval „atrofia senilis cerebri“. Rovnako boli popísaní pacienti so senilnou demenciou, u ktorých sa objavovala fokálna manifestácia a lézie analogické s presenilným alzheimerovým typom. Viedlo to k zavedeniu pojmu „senilná demencia Alzheimerovho typu“. Okrem toho boli porovnávaním lézií pri senilnej demencii a ochoreniach bez asociácie s vyšším vekom (morbus Down, dementia pugilistica, endokrinné dysfunkcie, chronická sklerotizujúca encefalitída, postencefalitický parkinsonský syndróm etc.) zistené nálezy odporujúce téze, že demencia je ťažšou formou normálneho starnutia. Vznikla teda myšlienka, že demencia je syndrómom, ktorý sa vyskytuje pri viacerých ochoreniach. Rovnako sa objavil aj pojem reverzibilnej či ireverzibilnej demencie spolu so zoznamami ochorení, ktoré môžu viesť k chronickému poškodeniu mozgu.

Vznikol značne odlišný prístup, ktorý na báze pochopenia funkčných úrovní nervového systému chápe pojem demencie ako syndrómu širšie. Taktó došlo k deleniu demencií na kortikálne a subkortikálne. Koncepcia špecializácie jednotlivých mozgových systémov (ľavá – pravá hemisféra, „predný mozog“ zodpovedný za duševné procesy, „zadný mozog“ zodpovedný za percepciu) tento koncept rozšírila o delenie na fronto-temporálne, temporo-parietálne a subkortikálne demencie, ich prehľad je v tabuľke 1.

Tabuľka 1.: Klasifikácia primárne degeneratívnych demencií (podľa Barcia, 2003)

Frontotemporálne demencie
Pickova choroba
Non-alzheimerovská degenerácia frontálneho laloka
Atypická Alzheimerova choroba
Atypické familiárne formy
Temporoparietálne demencie
Alzheimerova choroba so skorým začiatkom
Alzheimerova choroba s neskorým začiatkom
Downov syndróm s demenciou
Traumatická demencia alzheimerovho typu
Subkortikálne demencie
Huntingtonova choroba
Progresívna supranukleárna obrna
Multisystémová degenerácia s demenciou
Hallervordenov-Spatzov syndróm (feritínová pigmentová degenerácia)
Iné formy
Iné typy demencie
Parkinsonova choroba
Choroba s Lewyho telieskami

Frontotemporálne demencie

Frontotemporálne demencie sú charakterizované stratou schopnosti reagovať, ale nie stratou funkcie. Dominantnými príznakmi sú apatia, ľahostajnosť, prípadne naopak strata inhibície, neschopnosť plánovať. Syndróm sa objavuje pri léziách frontálneho laloka, ale môže sa vyskytnúť aj pri narušenom frontálnom projekčnom systéme alebo subkortikálnych léziách. Podľa Cummingsa (Cummings, 1993) sa dajú identifikovať tri subsyndrómy: prefrontálny dorzolaterálny (neuropsychologický deficit, znížená verbálna fluencia, znížená schopnosť plánovať, anomálne programovanie pohybu, narušenie učenia a vybavovania z pamäti a neschopnosť riešiť problém), orbitofrontálny (strata inhibície, iritabilita, alterácia iniciatívy po environmentálnom podnete) a predný cingulárny syndróm (apatia, redukcia iniciatívy až akinetický mutizmus).

Temporoparietálne demencie

Temporoparietálne demencie (vrátane Alzheimerovej) sú charakterizované dezintegráciou psychologických funkcií v opačnom poradí ako v Piagetovej schéme (Keefe a Nagel, 1978) kognitívneho vývoja (teda najprv formálne operácie, potom konkrétne operácie a nakoniec senzomotorické, teda na preoperatívnu úroveň). Diferenciácia kortikálnych funkcií okrem bližšieho pochopenia organizácie nervového systému umožňuje napríklad aj odlíšenie Alzheimerovej demencie od pseudodemencií (testy s kockami, kde menšie kocky sú ťažšie oproti veľkým s typickou chybnou odpoveďou pri Alzheimerovej chorobe, prípadne test, pri ktorom pacienti s Alzheimerovou demenciou nie sú schopný pre stratu spaciálnej prezentácie uchopiť predmet ukazovaný v zrkadle).

Okcipitálne demencie

Okcipitálna demencia bola prvýkrát popísaná Didom a Bolzanom v roku 1902 ako Korsakovský syndróm pri obojstrannej okcipitálnej lézii spojený so zabúdaním, temporospaciálnou dezorientáciou a redukciami zorného poľa. Príznaky bývajú pozorované pri okcipitálnej lokalizácii tumorov mozgu. Okrem toho napriek tomu, že sa jedná o kôrový syndróm býva spojený s diencefalickým poškodením pri Korsakovskom syndróme.

Subkortikálne demencie

Charakteristickým príkladom diencefalickej demencie je Korsakovský syndróm charakterizovaný anterográdnou a retrográdnou amnéziou, temporospaciálnou dezorientáciou, konfabuláciami, poruchou rozpoznávania a prípadne eufóriou. Ďalej je potrebné spomenúť diencefalickú vaskulárnu demenciu a demencie asociované s abnormálnymi pohybmi (progresívna paralýza, Huntingtonova choroba, Parkinsonova choroba). Prehľad rozdielov medzi kortikálnymi a subkortikálnymi demenciami je uvedený v tabuľke 2 .

Tabuľka 2.: Rozdiely medzi kortikálnou a subkortikálnou demenciou

Charakteristika	Subkortikálna	Kortikálna
Reč	Bez afázie (len pri ťažkej demencii v chápaní a anómii) Dysartria	Skorá afázia Bez dysartrie
Pamäť	Strata pamäti alebo normálna pamäť	Poškodenie pamäti a výbavnosti
Vizuospaciálna orientácia	Poškodenie	Poškodenie
Kalkúlia	Zachovaná až do konca	Poškodenie od začiatku
Frontálne schopnosti	Neproporčné poškodenie v porovnaní s ostatnými funkciami	Ťažké poškodenie
Rýchlosť kognitívnych procesov	Spomalenie od začiatku	Normálne až do konca
Osobnosť	Apatická, inertná	Indiferentná
Nálada	Depresívna	Eutýmna
Postoj	Zhrbený	Vzpriamený
Koordinácia	Poškodená	Zachovaná
Abnormálne pohyby	Chorea, tremor, tiky	Neprítomné
Motorické tempo	Spomalené	Normálne

3. KLASIFIKÁCIA DEMENCIÍ

Základná klasifikácia demencií daná už i z historického hľadiska delí demencie na (Jiráč, 2005):

1. Primárne degeneratívne (atroficko degeneratívne, neurodegeneratívne)
2. Sekundárne, symptomatické: možné je ich ďalšie delenie na:
 - a. Vaskulárne – ischemické
 - b. Symptomatické v užšom zmysle pri iných ochoreniach

Inou možnosťou je ich klasifikácia podľa etiológie (Tabuľka 3., podľa Caine a Lyness, 2000):

Tabuľka 3.: Rozdelenie demencií podľa etiológie (podľa Caine a Lyness, 2000)

Tumor	Metastatický* Primárne mozgový*
Trauma	Hematóm* Posttraumatická demencia*
Infekcia (chronická)	Syfilis* Creutzfeldt-Jakobova choroba AIDS demencia komplex†
Kardiálna (vaskulárna)	„Strategický“ infarkt* (Rektorová, 2004) Multiinfarktová Veľký infarkt Lakunárne infarkty Binswangerova choroba (subkortikálna) Arteriosklerotická encefalopatia Hemodynamický typ*
Hereditárna/kongenitálna	Huntingtonova choroba‡ Metachromatická leukodystrofia‡
Primárne psychiatrické ochorenie	Pseudodemencia‡
Fyziologická	Epilepsia* Normotenzný hydrocephalus*
Metabolické	Vitamínové deficity* Chronické metabolické poruchy* Chronické anoxické stavy* Chronické endokrinopatie*
Degeneratívne	Alzheimerova choroba Pickova choroba Parkinsonova choroba* Progresívna supranukleárna obrna‡ Idiopatická cerebrálna ferokalcinóza (Fahrava choroba)‡ Wilsonova choroba*
Drogové a toxické	Alkohol* Ťažké kovy* Otrava oxidom uhľovým* Liekové* Radiačná*
Demyelinizačné	Sclerosis multiplex‡

* Variabilné alebo zmiešané príznaky

Predominantne kortikálne príznaky

‡ Predominantne subkortikálne príznaky

Ďalším možným je delenie demencií na základe prevládajúceho syndrómu na kôrové (frontotemporálne, temporoparietálne a okcipitálne) a subkortikálne (bližšie viď kapitola 2. tejto práce).

Z pragmatického hľadiska sa niekedy delia dementné syndrómy na reverzibilné a ireverzibilné (Tabuľka 4. – prehľad viď napr. Smolík, 2002).

Tabuľka 4.: Reverzibilné a ireverzibilné demencie (podľa Smolík, 2002).

Typ etiológie	Potencionálne reverzibilné	Minimálne kurabilné
Mechanický faktor	Subdurálny hematóm Normotenzný hydrocefalus	Poškodenie mozgu
Neoplazmatické Infekcie	Intrakraniálny tumor Absces mozgu, neuroľues, meningitída, encefalitída, trypanozomiáza	Metastáza malígneho tumoru Creutzfeldt-Jacobova choroba, AIDS demencia
Toxické	Otrava ťažkými kovmi, nepsychotropné farmaká, voľné kyslíkové radikály	Chronický alkoholizmus
Metabolické	Hypotyreóza, iné endokrinopatie, hyperkalcémia, porfýria, hypoglykémia, hypoxia	
Deficity nutričných faktorov	Vitamín B 12 (perniciózna anémia), tiamín, niacín, k.folová	
Cievne	Vaskulárne demencie	
Systémové ochorenia	Plúcna insuficiencia, ťažká anémia, urémia, hyponatriémia,	Alzheimerova choroba, Pickova choroba, Parkinsonova choroba, sklerosis multiplex
Hereditárne		Huntingtonova chorea

Symptomatické (sekundárne) demencie vznikajú v dôsledku postihnutia centrálného nervového systému organickým procesom, metabolickými poruchami, infekčnými ochoreniami, endogénnymi alebo exogénnymi intoxikačnými vplyvmi prípadne inými ďalšími faktormi.

10. revízia medzinárodnej klasifikácie chorôb (MKCH 10., 1992) explicitne uvádza v kategórii demencie pri chorobách klasifikovaných inde štyri nozologické jednotky: demencia pri Pickovej chorobe, pri Creutzfeldt – Jacobovej chorobe, pri Huntingtonovej chorobe, pri Parkinsonovej chorobe a pri HIV infekcii. Diagnostický štatistický manuál (DSM IV., 1994) v kategórii „dementia due to...“ okrem nich uvádza ešte explicitne demenciu pri traume hlavy a má špeciálnu kategóriu pre demenciu zmiešanej etiológie (napríklad trauma hlavy a chronický etylizmus).

4. EPIDEMIOLOGIA DEMENCIÍ

Prevalencia demencií stúpa s vekom. Epidemiologické výskumy v tejto oblasti sú okrem iného často zaťažené chybami vyplývajúcimi z nespolupráce pacientov a tým unikaniu zo štatistických pozorovaní. Prevalencia a incidencia v epidemiologických výskumoch pritom varujú podľa diagnostických kritérií. V americkej populácii je výskyt demencie u starších ako 60 rokov odhadovaný na 5-8%, kognitívna porucha, ktorá nespĺňa diagnostické kritériá pre demenciu sa pritom vyskytuje u 23,4% Američanov (Kukull a Bowen, 2002). Riziko demencie sa zdvojnásobuje každé štyri roky (McDowell, 2001). Krivka výskytu demencie je pritom exponenciálna v podskupine 65 – 69 ročných sa udáva výskyt 1,5 – 2%, v podskupine 75 – 79 ročných 5,5 – 6,5% a vo veku 85 – 89 ročných asi 20 – 22% (Caine a Lyness, 2000). Incidencia Alzheimerovej choroby stúpa od 1% ročne v 70 rokoch až po asi 4% ročne vo veku 85 rokov (Fratiglioni, 1991), incidencia vaskulárnej demencie tento trend kopíruje (Leyes, 1998). Približný výskyt demencie vo veku nad 65 rokov sa odhaduje na 5% (4,5-18,5%), vo veku nad 85 rokov asi na 20% (18-38,5%).

Asi štvrtina pacientov s demenciou trpí liečiteľným ochorením a asi jedna desatina demencií je liečiteľná. V jednom z prehľadov Katzman (Katzman, 2004) prezentuje zoznam asi 70 ochorení, ktoré môžu byť spojené s demenciou. Pri analýze deviatich publikovaných štúdií zistil, že 65,9% pacientov malo Alzheimerovu chorobu, 17,1% progresívne demencie najčastejšie (multiinfarktové), 10,5% bolo diagnostikovaných s ochoreniami, ktoré si vyžadovali špecializovanú liečbu (najmä normotenzný hydrocefalus, tumor mozgu alebo alkoholovú závislosť), 4,7% demencií potrebovalo špecifickú intervenciu (najmä metabolické a asociované s farmakami) a u 1,8% nebola zistená presná etiológia. Iný prehľad 42 publikovaných prác s 2889 subjektmi skúmal reverzibilitu demencií, z celkového počtu pacientov 56,8% malo demenciu alzhemeirovho typu, 13,3% multiinfarktové, depresívnu pseudodemenciu 4,5%, asociovanú s abúzom alkoholu 4,2% a s abúzom drôg 1,5%. Podľa „follow up“ sledovania v jedenástich zo spomínaných sledovaní sa 85 pacientov upravilo aspoň čiastočne a 3% dosiahli premorbídnu úroveň fungovania (Clarfield, 1988).

Ďalšia metaanalýza sledovala výskyt symptomatických demencií v prehľade 34 štúdií s celkovým počtom 3587 pacientov – výsledky sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5.: Prevalencia symptomatických demencií, prehľad podľa Lichtenberga (34 štúdií, 3587 pacientov, Lichtenberg, 2003)

Typ demencie	Priemerný výskyt	Maximálny výskyt v niektorej zo štúdií
Toxická		
• Alkoholová	3,7%	20,8%
• Metabolická	1,2%	8,2%
• Anoxická	0,2%	0,6%
• Iné	1,5%	3,2%
Hydrocefalus	1,5%	11,7%
Neoplazma	1,5%	7,7%
Traumatická		
• Subdurálny hematóm	0,4%	2,7%
• Iné	0,4%	4,7%
Infekčné	0,6%	3,8%

5. DIAGNOSTIKA A DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA DEMENCIÍ

Diagnostika demencií by mala prebiehať v niekoľkých na seba nasledujúcich krokoch. Prvým je identifikácia syndrómu demencie podľa 10. decenálnej revízie medzinárodnej klasifikácie chorôb s kvantifikáciou neuropsychického a sociálneho postihnutia, nasleduje diferenciálne diagnostická úvaha na potvrdenie diagnózy dementného syndrómu, tretím krokom je etiologická špecifikácia demencie za pomoci ďalších odborných, laboratórnych a zobrazovacích vyšetrení, na ktorú nevyhnutne nadväzuje stanovenie terapeutického plánu a v ideálnom prípade aj keď v našich podmienkach zriedkavo plánu prípadového manažmentu s aktiváciou sociálnej siete (MKCH 10., 1992).

Diagnostika dementného syndrómu

Diagnostika sa opiera o všeobecné kritériá pre demenciu podľa niektorej z platných klasifikácií chorôb (MKCH 10. alebo DSM IV., vid' tabuľky 6. a 7.), teda o prítomnosť poruchy predominantne novopamäti, v neskorších štádiách však aj vybavovania skôr naučeného, úpadok úsudku a myslenia, teda plánovania, organizovania a všeobecného spracovávania informácií, v prvotných štádiách zostáva zachovaná orientácia minimálne na obdobie, počas ktorého je demencia diagnostikovaná, ďalej sa vyskytuje strata emočnej kontroly, motivácie alebo zmena sociálneho správania s prejavom v minimálne jednej z nasledovných oblastí: emočná labilita, apatia, podráždenosť alebo hrubosť v spoločenskom vystupovaní. Trvanie poruchy je podľa MKCH 10. stanovené na minimálne 6 mesiacov. Podľa DSM IV. je demencia charakterizovaná zhoršením pamäti a minimálne jedným z nasledujúcich príznakov: afázia, apraxia, agnózia alebo narušenie exekutívnych funkcií, tento stav musí byť sprevádzaný zreteľným zhoršením sociálnych alebo pracovných funkcií oproti predchádzajúcej úrovni fungovania (DSM IV., 1994).

Klasifikácia MKCH 10. definuje demenciu ako syndróm (preberá teda koncepciu použitú v DSM III a III-R), ktorý sa spája s iným špecifickým ochorením napríklad demencia pri Alzheimerovej chorobe alebo pri Huntingtonovej chorei. Syndróm zahŕňa narušenie viacerých vyšších kortikálnych funkcií vrátane pamäti, myslenia, orientácie, chápania, kalkulácie, schopnosti učenia, reči a úsudku. Nie je zahrnutá porucha vedomia. Poškodenie kognitívnych funkcií je všeobecne spojené a niekedy aj predchádzané deterioráciou emočnej kontroly, sociálneho správania a motivácie. Pri stanovovaní prítomnosti demencie je potrebné špeciálne sa zamerať na falošne pozitívnu identifikáciu: motivačné a emočné faktory (najmä depresiu) v spojení s motorickým spomalením a celkovou fyzickou slabosťou, ktorá sa vyskytuje skôr ako strata pamäti. MKCH 10. okrem toho hovorí: demencia produkuje značný pokles intelektového fungovania a obvykle aj spojitosť s osobnými aktivitami každodenného života ako je umývanie, obliekanie, jedenie, osobná hygiena, vylučovanie a „toaletné“ aktivity“. Ako sa postihnúť v skutočnosti prejaví závisí od sociálneho a kultúrneho prostredia, v ktorom pacient žije. Preto napríklad zmena vo výkonnosti meraná ako znížená schopnosť nájsť či udržať si prácu sa nedá použiť ako kritérium pre demenciu, pretože tu existujú obrovské interkulturálne rozdiely.

Tabuľka 6.: MKCH 10. kritériá pre demenciu (MKCH 10., 1992)

MKCH 10. všeobecné diagnostické kritériá pre demenciu:

G1. Sú preukázateľné všetky nasledujúce kritériá:

- Pokles pamäti je najnápadnejší pri učení sa novým informáciami. V ťažších prípadoch je postihnuté aj vybavovanie skôr naučeného. Zhoršenie sa týka rovnako verbálnej aj neverbálnej zložky. Úbytok by mal byť objektivizovaný spoľahlivými údajmi inej osoby, doplnený neuropsychologickými testami alebo kvantifikovaným vyhodnotením kognitívnych funkcií.
- Pokles ďalších kognitívnych schopností je charakterizovaný úpadkom úsudku a myslenia, napríklad pri plánovaní, organizovaní a všeobecnom spracovávaní informácií. Dôkazy o tom sú v ideálnom prípade získané od druhej osoby a doplnené ak je to možné neuropsychologickými testami alebo kvantifikovaným objektívnym hodnotením. Môže tam byť zistené zníženie predchádzajúcej vysokej úrovne výkonu.

G2. Povedomie o prostredí (teda chýbanie zastretého vedomia ako je definované v kritériu pre delírium) je zachované na dobu dostatočnú na to, aby bolo možné preukázať príznaky kritéria G1. Ak nasadajú epizódy delíria, mala by byť diagnóza demencie odložená.

G3. Úbytok emočnej kontroly alebo motivácie alebo zmena v sociálnom správaní sa prejavujú najmenej jedným z príznakov:

- Emočná labilita
- Podráždenosť
- Apatia
- Hrubosť v spoločenskom vystupovaní

G4. Pre spoľahlivé stanovenie klinickej diagnózy by malo byť kritérium G1. prítomné minimálne v období 6 mesiacov, ak je doba od manifestného začiatku kratšia, mala by byť diagnóza len predbežná.

DSM-IV. kritériá zdôrazňujú definovanie príznakov demencie, najmä mnohopočetný deficit prejavujúci sa ako pokles z predchádzajúcej úrovne fungovania a zahrňujúci špecifickú

informáciu pre diferencovanie etiologických subkategórií v závislosti od priebehu ochorenia, prítomnosti alebo neprítomnosti fokálnych neurologických príznakov, laboratórneho dôkazu neurologického poškodenia a anamnézy signifikantného abúzu psychoaktívnych látok alebo inej medicínskej príčiny. Výnimkou je demencia Alzheimerovho typu, kde si diagnóza vyžaduje vylúčenie inej príčiny demencie (MKCH 10., 1992).

Tabuľka 7.: DSM IV. kritériá pre demenciu (DSM IV., 1994)

Diagnostické kritériá DSM IV. pre demenciu:

A. Vývoj mnohopočetného kognitívneho deficitu, ktorý sa prejavuje oboma nasledovnými prejavmi:

1. Zhoršenie pamäti (neschopnosť učiť sa novým poznatkom a vybaviť si poznatky naučené v minulosti)
2. Najmenej jednu z nasledujúcich kognitívnych porúch:
 - Afázia (strata symbolickej funkcie reči vzťahujúcej sa k chápaniu a vyjadrovaniu myšlienok pomocou slov)
 - Apraxia (neschopnosť realizovať motorické aktivity napriek neporušeným motorickým funkciám)
 - Agnózia (neschopnosť rozoznávať alebo identifikovať veci napriek neporušeným sensorickým funkciám)
 - Narušenie výkonných funkcií (napr. plánovanie, organizovanie, následnosti, abstrakcia)

B. Kognitívne deficity podľa kritérií 1. a 2. spôsobujú zreteľné zhoršenie výkonu sociálnych a pracovných funkcií a znamenajú zreteľné zníženie predchádzajúcej úrovne fungovania.

Súčasná kritika klasifikačných systémov v oblasti demencie sa zameriava na spojenie „s behaviorálnymi zmenami“. Navrhovaný je prístup, ktorý by problém riešil komplexnejšie: (1) prítomnosť klinických príznakov a znakov, ktoré vyžadujú liečbu, (2) alebo špecifických nekognitívnych neuropsychiatrických syndrémov existujúcich ako centrálné príznaky Alzheimerovej choroby alebo inej príčiny demencie, (3) prognostická signifikancia takéhoto znaku, príznaku alebo syndrómu, (4) ich patologický alebo kauzálny substrát, (5) psychologické, sociálne a environmentálne faktory ovplyvňujúce ich expresiu a (6) ich odpoveď na špecifickú terapeutickú intervenciu (Caine a Lyness, 2000).

Diagnóza demencie by mala byť okrem štruktúrovaného psychiatrického rozhovoru a overenia dôležitých údajov od druhej osoby doplnená o ciele orientácie neurologické a somatické vyšetrenie, vyšetrenie pamäti, schopnosti abstrakcie, úsudku a potvrdená respektíve kvantifikovaná niektorou zo skriningových škál alebo testov (MMSE – Mini Mental State Examination, GDS – Global Deterioration Scale, BCRS – Brief Cognitive Rating Scale, test kresby hodín etc.), prípadne cieľným neuropsychologickým vyšetrením. Dôležité je i posúdenie sociálneho fungovania a prípadného komplexu behaviorálnych symptómov spojených s dementným syndrómom (rovnako i tu je možné použiť rôzne škálovacie metódy posudzované samotným pacientom, blízkou osobou či členom terapeutického tímu – prehľad vid' napr. Neubauer, 1999).

Diferenciálna diagnostika demencií

Pri diagnóze demencie je potrebné odlíšiť ju od neuropsychiatrických syndrémov, s ktorými sa však môže parciálne prekrývať.

Zabúdanie pri fyziologickom starnutí: Dementný syndróm z psychiatrického hľadiska na rozdiel od všeobecného povedomia nie je synonymom starnutia. Základným diferenciál-

ným prvkom medzi demenciou a zabúdaním pri „fyziologickom“ starnutí je chýbanie signifikantného narušenia bežných aktivít (pracovných a sociálnych podľa DSM IV.). MKCH 10. pre prechodné stavy zavádza diagnostickú kategóriu mierna kognitívna porucha (s analógiou miernej neurokognitívnej poruchy ako navrhovanej respektíve výskumnej kategórie v DSM IV.) s obmedzením časového trvania na dva týždne a prítomnosťou poklesu kognitívnych funkcií prípadne verifikovanom i neuropsychologicky. Epidemiologické výskumy však ukazujú, že poškodenie pamäti presahujúce 1,5 štandardnej odchýlky porovnávacej skupiny s prihliadnutím na vek a stupeň vzdelania majú vo follow up sledovaní zaznamenaný v približne 10 – 15% zvrat do Alzheimerovej demencie (Peterson, 2000), štandardná odchýlka narušenia pamäťových schopností aj väčšia ako 1 od vekovo neupraveného priemeru nemusí znamenať narušenie bežných denných aktivít (Youngjohn a Crook, 1993).

Depresia: depresia je asi najčastejším syndrómom, ktorý môže byť zamenený s demenciou. Dôvodom je zhoršenie kognitívneho výkonu pri depresívnej nálade a depresívnych poruchách motivácie. Prehľad symptómov spoločných a rozdielnych pre demenciu a depresiu podáva tabuľka 8.

Tabuľka 8.: Symptomatika asociovaná s demenciou a depresívnou poruchou: rozdiely a podobnosti (podľa Reisberg et al., 1992)

Symptómy primárne vyskytujúce sa spoločne u demencie aj u depresívnej poruchy	Symptómy vyskytujúce sa u demencie aj u depresívnej poruchy, ktoré vykazujú povrchnú podobnosť	Symptómy charakteristické primárne pre depresívnu poruchu
Oploštenie afektivity Ochudobnenie reči Spomalené psychomotorické tempo Spomalená chôdza	Paranoidné ideácie Halucinácie Agresivita Poruchy diurnálneho rytmu (napr. porucha spánku) Afektívna porucha Anxieta a fóbie	Pervazívna dysfória Pocity viny Pravé suicidálne ideácie

Ďalšími rozdielmi medzi demenciou a depresiou je rýchlejší začiatok pri depresii prípadne i s vystopovaním externej záťaže, prítomnosť vegetatívneho sprievodu, prítomnosť odpovedí typu neviem (bez snahy o zakrývanie kognitívneho deficitu), nízky a nevyrovnaný výkon v neuropsychologických testoch (u demencie skôr odpovede tesne vedľa). Porucha pamäti pri depresii je skôr rovnomerná, pri demenčných syndrómoch býva viac postihnutá recentná. Ďalšie diferenciálne diagnostické možnosti dávajú zobrazovacie vyšetrenia, EEG a polysomnografia. Nezanedbateľným diferenciálne diagnostickým nástrojom je aj terapeutický test s odpoveďou na antidepresívum. Na identifikáciu depresívnych a demenčných syndrómov u staršej populácie bolo vyvinutých viacero skriningových škál, niektoré z nich (napr. MLDT – MacNeil-Lichtenberg Decision Tree) sa dajú v rámci stanovenia depresívneho či demenčného subscore použiť aj na diferencovanie medzi týmito dvomi ochoreniami (MacNeil a Lichtenberg, 2000).

Delírium: Obidve nozologické jednotky majú možnú rovnakú etiológiu (najmä pri symptomatických demenciách) a tiež sa môžu vyskytovať u jedinca paralelne. Základným diagnostickým rozdielom je časovo i klinicky v zmysle spektra príznakov relatívne stabilný priebeh u demencie a kolísavý priebeh s vysokou variabilitou symptómov pri delíriu. Pri súčasnom výskyte delíria u človeka s demenciou diagnostikujeme obidve tieto poruchy so špecifikáciou delírium nasadajúce na demenciu. Aj pre delírium existujú škálovacie skríningové i kvantifikujúce testy (napr. Delirium Rating Scale, Confusion Assessment Method, Delirium Symptom Overview), ich použitie sa však zdá pre bežnú klinickú prax zbytočne časovo náročné. Ako podporné laboratórne vyšetrenie svedčiacie pre delírium sa uvádza napríklad pomer urea/kreatinín vyšší ako 18 (Lindesay, 2003). Rovnako diagnózu delíria okrem bazálneho klinického obrazu môže podporiť aj výskyt senzorickej deprívácie (najmä vizuálnej), izolácie a iatrogénne vplyvy (najmä invazívne vyšetrenia).

Ďalšími klinickými entitami, ktoré je potrebné diferencovať od dementného syndrómu sú napríklad pseudodemencia (niekedy uvádzaná skôr ako účelová reakcia), mentálna retardácia, reziduálne stavy pri schizofrénii – ich diferenciácia však prekračuje rozsah a účel tejto práce.

Diagnostika etiológie demencie

Po stanovení diagnózy dementného syndrómu a uzavretí diferenciálne diagnostických úvah nastáva tretia fáza určenia etiológie, ktorá je rozhodujúca pre ďalší terapeutický postup a prognózu ochorenia. Napríklad diagnostika Alzheimerovej demencie si priamo takýto postup vyžaduje, pretože podľa MKCH 10. je a priori postavená na vylúčení inej možnej etiológie. V súčasnosti na Slovensku platné indikačné obmedzenia vydávané regulačnými orgánmi v oblasti zdravotnej starostlivosti (MZ SR, 2005) pre preskripciu liečby antialzheimerikami vyžadujú okrem dementného syndrómu verifikovaného MMSE, potvrdenie diagnózy zobrazovacím (CT/NMR) vyšetrením, vylúčenie inej psychiatrickej diagnózy, negatívny výsledok neurologického vyšetrenia, laboratórne vylúčenie anemického syndrómu, renálneho poškodenia, tyroidálnej poruchy, metabolickej poruchy a avitaminózy vitamínu B 12. Podobné kritériá platiteľov zdravotného poistenia napríklad v Rakúsku vyžadujú okrem toho sérologický skríning na HIV infekciu, ktorý u nás vzhľadom na epidemiologickú situáciu (zatiaľ) nie je potrebný.

Anamnéza a psychiatrické vyšetrenie

Úlohou kompletizácie anamnézy a komplexného psychiatrického vyšetrenia (prípadne aj orientačného somatického a neurologického) je určenie eventuálnych komorbidných primárne somatických či neurologických ochorení. Anamnéza môže smerovať k preexistujúcim medicínskym stavom, ktoré potencionálne vedú k dementným syndrómom, rovnako rodinný výskyt takýchto ochorení, i keď nebol v rámci príbuzenstva zaznamenaný syndróm demencie, môže nasmerovať ďalšie diagnostické kroky. Cílené psychiatrické vyšetrenie by malo dať obraz aj o subtype demencie (kortikálnom, subkortikálnom, respektíve špecifikovať typ kortikálneho poškodenia).

Laboratórne vyšetrenia

Bazálny laboratórny skrining (okrem toho, že je nevyhnutnou súčasťou komplexného psychiatického vyšetrenia) má pri demenčných syndrómoch kruciálny význam najmä preto, lebo sú to ochorenia vyskytujúce sa predovšetkým vo veku poznamenanom vyššou somatickou morbiditou. Jeden z odporúčaných setov laboratórnych testov prináša tabuľka 9.

Tabuľka 9.: Laboratórny skrining všeobecne odporúčaný u starších pacientov (podľa Alesi a Cassel, 2004)

Laboratórny skrining pre gerontopsychiatických pacientov

- Kompletný krvný obraz
- Sérová glukóza
- Sérové elektrolyty
- Sérová urea a kreatinín
- Hepatálne enzýmy
- Vyšetrenie tyroidálnej funkcie (T3, T4, TSH, fT3, fT4)
- Luetická sérológia
- HIV sérológia
- Hladina vitamínu B 12 a folátu
- Základné vyšetrenie moču
- EKG
- Rtg hrudníka

Krvný obraz: zmeny v krvnom obraze detekujú anémiu (prípadne s podporou vyšetrenia metabolizmu železa a vitamínov aj niektorý z jej subtypov). Tiež sa tu nachádzajú zmeny pri malígnych a zápalových ochoreniach. Výskyt anemických stavov v staršej populácii sa odhaduje na 6-30% u mužov a 10 – 22% u žien (Mansuori a Lipschitz, 1992).

Glukóza: hladina glukózy a verifikácia abnormalít glukózového metabolizmu ďalšími vyšetreniami môže smerovať k detekcii diabetu, ktorého výskyt sa odhaduje v dospeljej populácii na 10-20%, vekom však ďalej stúpa a vo vekovej skupine nad 65 rokov sa udáva až do 50% (v americkej vzorke, Halle, 2001).

Poruchy elektrolytov: poruchy hladín elektrolytov sprevádzajú mnohé metabolické poruchy a stavy typicky vznikajúce v starobe (napríklad dehydratácia pri zníženom pocitovaní smädu) a pod. Psychické prejavy pri iónovej dysbalancii sú však obvykle akútneho typu. S hyponatriémiou môžu byť okrem strát sodíka pri endokrinopatiách a chronických ochoreniach pečene a obličiek asociovaný aj syndróm inadekvátnej sekrécie adiugetického hormónu (SIAD, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone) vyskytujúci sa pri liečbe niektorými psychofarmakami (karbamazepín, SSRI, antipsychotiká). Hladiny kalcia môžu smerovať diagnózu k narušeniu funkcie prístítnych teliesok.

Urea a kreatinín: U starších jedincov dochádza k poklesu glomerulárnej filtrácie a zvýšenému riziku rozvoja renálneho zlyhania najmä v prítomnosti stavov znižujúcich renálnu perfúziu alebo pri podávaní nefrotoxických látok. Zmeny v ich hladinách teda upozorňujú na narušenie renálnych funkcií z primárnej či sekundárnej príčiny. Je však potrebné zo-

hľadniť veľký s vekom asociovaný rozptyl hodnôt klírensu kreatinínu, ktorý môže viesť k preceňovaniu alebo podceňovaniu nálezu (Malmrose et al., 1993).

Hepatálne enzýmy: Markery hepatálneho poškodenia môžu pomôcť pri diagnostike dementného syndrómu na báze ochorenia primárne postihujúceho pečeň, respektíve pri ďalších nozologických jednotkách, pri ktorých dochádza k hepatálnej lézii sekundárne (napríklad intoxikácie, chronický etylizmus, niektoré vírusové systémové infekcie etc.).

Výšetrenie moča: vyšetrenie moča má aditívny význam pri hodnotení eventuálneho renálneho zlyhania, okrem toho gramnegatívna bakteriúria môže byť prejavom latentnej gramnegatívnej sepsy s neuropsychickou prezentáciou.

Prehľad patologických nálezov a ich asociácie s niektorými dementogénnymi ochoreniami prináša tabuľka 10.

Tabuľka 10.: Patologické laboratórne nálezy a asociácia s vybranými ochoreniami s dementogénnym potenciálom

Krvný obraz	Makrocytárna anémia Mikrochrómna anémia Mikrocytárna anémia Zmeny bieleho radu	Perniciózna anémia (+ vit. B12) Sideropenická anémia (+ Fe) Hemolytická anémia (možný súvis s farmakoterapiou) Zápalové a onkologické ochorenia
Glukóza	Hyperglykémia Hypoglykémia	DM II., IGT Inzulínóm, malnutrícia
Elektrolyty	Hyponatriémia Hypernatriémia Hypokalcémia Hyperkalcémia	Renálne zlyhávajúce, cirhóza pečene, adrenálna insuficiencia, hypotyreóza, SIAD Intoxikácia lítiom Hyperparatyroidizmus Hypoparatyroidizmus
Urea a kreatinín	Hyperurikémia Zníženie klírensu kreatinínu	Renálne zlyhanie, uremická encefalopatia
Hepatálne enzýmy	Cholestatické poškodenie Elevácia glutamátaminotransferázy Iné	Liekmi indukované stavy Chronický alkoholizmus Infekcie, metabolické ochorenia, tumory
Tyroidálna funkcia	↓T3, ↓T4 ↑T3, ↑T4	Hypotyreóza Hypertyreóza
Sérológia	Lues HIV Ďalšie špecifické vyšetrenia	Neurosyphilis AIDS demencia komplex Iné neuroinfekcie
Hladiny vitamínov	Vitamín B 12 K.folová	Demencie pri a-/hypo- vitamínových
Moč Rtg hrudníka EKG	Gramnegatívna bakteriúria	Gram – negatívna sepsa Tumor, intersticiálny zápalový proces pľúc Kardiálna ischémia, poruchy srdcového rytmu

EEG vyšetrenie

Elektroencefalografické vyšetrenie (EEG) bolo vyvinuté ako klinický test v roku 1930 psychiatrom Hansom Bergerom, okrem najčastejšieho využitia pri záchvatových poruchách v neurológii si doteraz drží svoje miesto aj v diagnostike duševných porúch. Leuchter a Holschneider (Leuchter a Holschneider, 2003) medzi jeho indikáciami uvádzajú: (1) hodnotenie možného výskytu sekundárnej duševnej poruchy alebo (2) hodnotenie pravdepodobného záchvatového ochorenia. EEG podľa neho nie je indikované ak je mozgové ochorenie známe alebo suspektné, v týchto prípadoch jeho indikáciou je (3) ak je ochorenie suspektné alebo nie je jasná etiológia, (4) je zrejma prítomnosť duševnej poruchy, ale nie je možné ju diferencovať od inej poruchy (napr. depresie) a (5) je priebeh psychickej poruchy atypický alebo refraktérny k liečbe (prípadne (6) ak je indikované ale nedostupné iné zobrazovacie vyšetrenie mozgu – CT, NMR etc.).

Ďalšou možnosťou diferencálnej diagnostiky demencií je kvantitatívna elektroencefalografia (QEEG alebo BEAM – brain electrical activity mapping), ktorá na rozdiel od vizuálneho hodnotenia klasického EEG záznamu používa mapovanie mozgovej aktivity podľa jednotlivých zón (bands) s prevládajúcou aktivitou rovnakej frekvencie. V kvantitatívnom EEG zázname sú pre demenciu Alzheimerovho typu charakteristické (a) znížená koherencia alfa pásma s možnou súvislosťou so stratou kortiko-kortikálnych spojení a (b) zvýšená koherencia delta pásma pravdepodobne asociovaná so stratou cholínergného vplyvu subkortikálnych štruktúr na kortikálnu elektrickú aktivitu (Locatelli et al., 1998).

Pre dementné syndrómy sú charakteristické nálezy spomalenej aktivity a výskytu pomalých vln v pásme theta a delta. Prehľad EEG nálezov typických pre symptomatické dementné syndrómy je uvedený v tabuľke 11.

Tabuľka 11.: Charakteristické a špecifické EEG nálezy pri demenciách (podľa Leuchter a Holschneider, 2003)

Typ demencie	Charakteristický nález	Špecifický nález
Demencia pri Alzheimerovej chorobe	<ul style="list-style-type: none"> • Difúzne spomalenie rytmu • Spomalenie dominantného rytmu v posteriorných oblastiach 	
Vaskulárna demencia	<ul style="list-style-type: none"> • Fokálne alebo lateralizované abnormality (chýbajú pri subkortikálnych) 	
Creutzfeldt – Jacobova choroba	<ul style="list-style-type: none"> • V neskorších štádiách difúzne spomalenie aktivity 	<ul style="list-style-type: none"> • Frontálne predominantné trifázické vlny • Pseudoperiodické ostré vlny (typicky 12 týždňov od nástupu príznakov)
Huntingtonova choroba	<ul style="list-style-type: none"> • Strata amplitúdy s alebo bez spomalenia aktivity 	
Demencia pri hypotyreóze	<ul style="list-style-type: none"> • Výrazné zníženie amplitúdy 	
Frontotemporálne demencie	<ul style="list-style-type: none"> • Základný dominantný rytmus v posteriorných oblastiach • Spomalenie aktivity sa vyskytuje zriedkavejšie ako pri DAT (ak sa vyskytne – skôr v anteriorných oblastiach) 	
Demencie pri mozgových tumoroch	<ul style="list-style-type: none"> • Fokálne abnormality 	
Depresívna „pseudodemencia“	<ul style="list-style-type: none"> • Obvykle sa nedokazujú EEG abnormality (môžu však byť súčasťou preklinického štádia demencie alebo encefalopatie) 	
Demencia pri HIV	<ul style="list-style-type: none"> • Generalizované spomalenie aktivity 	<ul style="list-style-type: none"> • Úplná normalizácia EEG po podaní zidovudinu (Baldeweg et al., 1995)

Zobrazovacie metódy

Primárnou indikáciou štruktúrneho zobrazovacieho vyšetrenia je odlíšenie potencionálne kurabilných príčin demencie. Statické (štruktúrne) zobrazovacie metódy CT a NMR (komputerová tomografia a nukleárna magnetická rezonancia) sú využiteľné pri diferenciálnej diagnóze stavov najmä s fokálnou mozgovou patológiou – intrakraniálne hemorágie, ischemické ložiská, tumory. Známky rozšíreného komorového systému s periventrikulárnymi hyperintenzitami v T2 NMR vyšetrení podporuje diagnózu normotenzného hydrocefalu. Pri demenciách s kortikálnou atrofiou je však ich diagnostický význam obmedzený, pretože

nedokážu diferencovať etiológiu poškodenia. V týchto prípadoch môže však opakované vyšetrenie mať prognostický význam. Ďalšie špecifické nálezy budú popísané v záverečnej kapitole venujúcej sa jednotlivým typom sekundárnych demencií.

Funkčné zobrazovacie vyšetrenia ako sú funkčná NMR, pozitronová emisná tomografia (PET), jednofotónová emisná komputEROVÁ tomografia (SPECT) sú v rutinej diagnostike etiológie demencie (najmä v slovenských podmienkach) nedostupné.

Vyšetrenie cerebrospinálneho likvoru

Vyšetrenie cerebrospinálneho moku má význam v špecifikácii najmä infekčnej etiológie demencie. Bazálne vyšetrenie patrí skôr do sféry neurológie. S používaním moderných zobrazovacích techník sa toto vyšetrenie pri mnohých stavoch stáva opsoletným. V rutinej klinickej dementológii je jeho využitie skoro výlučne obmedzené na sérologickú liquorovú diagnostiku, v oblasti výskumu však hrá rolu aj stanovovanie hladín špecifických proteínov prípadne ich pomerov, pre praktické využitie sú však takéto hodnotenia limitované svojou finančnou i odbornou náročnosťou. Prehľad najdôležitejších sérologických nálezov (vyšetrení) pri demenciách je uvedený v tabuľke 12.

Tabuľka 12.: Symptomické demencie so špecifickým sérologickým nálezom v liquore

Typ demencie	Sérologický nález
Demencia pri CJD	C 14-3-3 proteín
HIV demencia	HIV RNA (polymerázová reakcia) Množstvo (load) vírusu v liquore pravdepodobne koreluje so stupňom demencie (Ellis et al., 1997) Beta2-mikroglobulín, neopterin, k.chinolínová
Lymská borelióza	Protilátky proti <i>Borelia burgdorferi</i>
Progresívna paralýza	VDRL test (Veneral Disease Laboratory Test) FTA-ABS (fluorescenčný absorpčný test protilátok proti treponéme)

6. SYMPTOMATICKÉ DEMENCIE

Demencia pri HIV/AIDS

Syndróm získanej imunodeficiencie (AIDS) je letálne neuromedicínske ochorenie asociované s infekciou retrovírusom HIV (human immunodeficiency virus). S infekciou sú okrem jadrového syndrómu kolapsu bunkovo sprostredkovanej imunitnej odpovede spojené aj niektoré neurologické respektíve neuropsychiatrické fenomény. Väčšina prípadov HIV infekcie súvisí v rozvinutých krajinách s podtypom vírusu HIV 1, HIV 2 sa vyskytuje v Západnej Afrike (WHO pripravila ďalšiu subtypizáciu týchto vírusov). Kritickou zložkou infekcie je napadnutie T4 (CD4) buniek s kľúčovou úlohou v bunkami sprostredkovanej imunity a koordinácii ďalších imunitných mechanizmov. Deplécia CD 4 populácie potom vedie k imunitnému kolapsu a následnej smrti jedinca spôsobenej oportúnnymi infekciami, neoplazmami alebo exhaustívnym syndrómom.

Ochorenie HIV/AIDS podľa organizácie UNAIDS (UNAIDS, 2004) postihuje na celom svete (december 2004) 39,4 milióna ľudí (vrátane 4,9 milióna novozískaných ochorení v tomto roku), z nich za rok zomrelo 3,1 milióna ľudí. Napriek týmto alarmujúcim štatistikám v našich končinách v roku 2002 bolo hlásených 81 HIV pozitívnych osôb, z toho 25 prípadov ochorení na AIDS, na následky ochorenia zomrelo 13 občanov Slovenska (MZ SR, 2003). Celosvetová pandémia sa teda našej krajine zatiaľ zo všeobecne známych (respektíve diskutovaných) dôvodov vyhýba. Nie je to však dôvod na prílišný optimizmus najmä v súvislosti so zvyšujúcou sa mobilitou občanov.

V neskoršej vývojovej fáze AIDS je 20-30% pacientov postihnutých motorickými a kognitívnymi poruchami, ktoré nie sú vysvetliteľné oportúnnymi infekciami. Podľa jednej z prospektívnych štúdií sa demencia rozvíja v prvých dvoch rokoch po diagnostikovaní AIDS u 7% pacientov za rok s celkovou prevalenciou 15% (Mc Arthur et al., 2002). Prvýkrát bol tento syndróm nazvaný ADC (AIDS dementia complex) v roku 1986 (Navia et al., 1986), o dva roky neskôr Price zaviedol hodnotiacu škálu pre syndróm v rozsahu 0-4 (Price et al., 1988). V roku 1990 prijala WHO pojem „HIV associated dementia“, ktorý zahrňoval subklinickú ľahkú motorickú a/alebo kognitívnu dysfunkciu (nedosahujúcu hĺbku demencie) s narušením každodenných aktivít analogickú s Priceovými stupňami 0,5-1 (Price a Brew, 1988). K širšiemu komplexu neurologického postihnutia pri HIV/AIDS patrí okrem demencie aj vakuolárna myelopatia, periférna myopatia a neuropatia.

Patogeneticky sa na neuropsychických zmenách pri HIV infekcii podieľajú viaceré faktory. Prvým z nich sú oportúnné infekcie (kryptokoková meningitída, toxoplazmová encefalitída, cytomegalovírusová infekcia (CMV), infekcia CJ vírusom a iné bakteriálne, mykotické či protozoárne infekcie vrátane niektorých raritných), ďalej sú to mozgové tumory (lymfómy) a Kaposiho sarkóm. Prehľad neuropsychiatrických komplikácií ochorenia HIV a AIDS prináša tabuľka 13.

Tabuľka 13.: Prehľad neuropsychických komplikácií infekcie HIV/AIDS (podľa Grantl a Atkinson, 2000)

Primárne neurobiologické komplikácie
HIV-1 neurokognitívna porucha
1. Asymptomatické neurokognitívne poškodenie
2. HIV-1 ľahká neurokognitívna porucha
3. HIV-1 asociovaná demencia
Iné HIV-1 neurobiologické komplikácie
1. HIV-1 meningitis
2. HIV-1 vakuolárna myelopatia
3. HIV-1 neuropatie
<ul style="list-style-type: none"> • akútne demyelinizačný (Guillain-Barrého) syndróm • relabujúca alebo progresívna demyelinizácia • predominantne senzorká polyneuropatia
4. HIV-1 myopatia
Sekundárne neurobiologické komplikácie (obvykle spôsobujúce delírium)
Infekcie
1. Toxoplazmová encefalitis/absces
2. Kryptokoková meningitis
3. Cytomegalovírusová (CMV) encefalitis
4. Progresívna multifokálna leukoencefalopatia
5. Iné infekcie CNS
Neoplázie
1. Primárny alebo sekundárny lymfóm CNS
2. Kaposiho sarkóm CNS
3. Iné neoplázie
Cerebrovaskulárne ochorenia spojené s HIV infekciou

Novovyvinuté farbiace techniky dokazujú prítomnosť vírusu HIV v mozgu pacientov v makrofógoch a mikroglia, ale aj v ďalších bunkách (astrocyty a oligodendroglia). Pravdepodobne sa dostáva do mozgu cez infikované monocyty a následne infikuje ďalšie bunky. Aj keď sa teda vírus nenachádza v neurónoch (minimálne sa nedá hovoriť o dôkaze, Jones et al., 2000) – bola zistená ich strata v hlbokých štruktúrach šedej hmoty. Mechanizmus poškodenia však nie je jednoznačne dokázaný.

Imunitné bunky sa v prítomnosti vírusu HIV stávajú nadmerne aktívnymi a produkujú ďalšie látky. V rámci nezápalovej odpovede dochádza k poruche produkcie neurotrofných faktorov s pravdepodobným následkom deštrukcie neurónov, okrem toho sa z nich uvoľňujú vírusové proteíny tat, nef, gp 120, ktoré majú priamy cytotoxický efekt. Pri zápalovej odpovedi dochádza v aktivovaných makrofógoch a nimi aktivovanej mikroglia rovnako k indukciu deštrukcie neurónov, ďalšia aktivácia prebieha spustením molekulárnych kaskád neurotoxínmi produkovanými týmito bunkami (Tumor necrosis factor – TNFalfa, oxid dus-

ný –NO, MCP 1 – monocytárny chemoatraktantový proteín aktivujúci mononukleárne fagocyty, interleukíny – IL – 1, IL – 6, Diesing et al., 2002).

Demencia asociovaná s HIV/AIDS je subkortikálneho typu s plazivým začiatkom. Včasné kognitívne príznaky zahŕňujú zabúdanie, stratu koncentrácie, bradypsychizmus a redukciu bežných denných aktivít, progresiou sa objavuje globálna deteriorácia kognitívnych funkcií a ťažká psychomotorická retardácia, pozornosť je obvykle neporušená až na občasnú hypersomnolenciu. Behaviorálny komplex je charakterizovaný apatiou, anhedóniou, redukciou spontaneity a oploštením emočnej odpovede, zriedkavejšie sú depresia, iritabilita, emočná labilita, agitácia až psychotické príznaky. Demencia je spojená s neurologickými symptómami a to najmä: porucha taxie, porucha koordinácie horných končatín (porucha písania a typických činností), v neskorších štádiách sa prehlbujú až do paraparézy a mutizmu. Príznaky typu apraxie, afázie a agnózie sa prakticky nevyskytujú, respektíve sú zriedkavé (Price a Brew, 1988).

Kritériá Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) pre Demenciu asociovanú s HIV používajú modifikované výskumné kritériá MKCH 10. – tabuľka 14.

Tabuľka 14: Diagnostické kritériá WHO/MKCH 10. pre demenciu pri infekcii HIV podľa WHO (WHO, 1990)

Sú splnené výskumné kritériá MKCH 10. pre demenciu s nasledovnými modifikáciami:

- Narušenie pamäti nemusí byť závažné natoľko, aby narušovalo bežné denné aktivity
- Narušenie motorických funkcií musí byť prítomné a musí byť verifikované neurologickým vyšetrením a ak je to možné aj neuropsychologickými testami
- Minimálna dĺžka trvania je 1 mesiac
- Obvykle nie sú prítomné afázia, agnózia a apraxia

Laboratórne je potvrdená HIV infekcia

Neexistujú dôkazy o inej etiológii na základe anamnézy, somatického vyšetrenia či laboratórnych testov (špecificky na vyšetrenie oportúnnych infekcií by malo byť realizované vyšetrenie cerebrospinálneho likvoru, CT a/alebo NMR)

Diagnostika je teda založená na dôkaze charakteristickej demencie a dôkaze infekcie HIV (prehľad viď napr. Cédric et al., 1997). Vyšetrenie likvoru môže potvrdiť dôkaz demencie najmä vylúčením ťažkých oportúnnych infekcií (sérologicky, mykotické kultúry – kryptokoková meningitída, tbc, CMV infekcia, neurosyphilis). Prítomnosť HIV vírusu v liquore je dokázateľná pomocou antigénu p24 (nález je však pozitívny i u neurologicky nemých pacientov), okrem toho však hladina vírusovej HIV RNA merateľná polymerázovou reakciou v liquore koreluje so závažnosťou demencie. Ďalšími nešpecifickými nálezmi sú prítomnosť zápalových cytokínov (IL1beta, IL6, TNFalfa) a nešpecifických markerov zápalu (beta2globulín, neopterín, k.chinolínová). CT a NMR nálezy pomáhajú vylúčiť tumory mozgu a toxoplazmovú infekciu, nálezom charakteristickým pre demenciu je rozšírenie mozgových zárezov a v menšej miere aj rozšírenie komorového systému, NMR ukazuje vysokodenzné abnormality v periventrikulárnej bielej hmote a v centrum semiovale, v menšej miere i v bazálnych gangliách a v talame.

Kauzálnou liečbou ADC sú antiretrovirálne látky. V tejto indikácii bol v randomizovaných kontrolovaných výskumoch (RCT) sledovaný inhibítor reverznej transkriptázy zidovudín, kde sa preukázal efekt jeho vysokých dávok (1000-2000mg – bežná dávka je 500-600mg/deň) na zlepšenie príznakov demencie v priebehu 16 týždňov a účinok pretrvával i vo follow up sledovaní po 32 a 64 týždňoch (Siddis et al., 1993). Tieto zistenia boli potvrdené ďalšími štúdiami (prehľad vid' napr. Melton et al., 1998). Efekt ďalších inhibítorov reverznej transkriptázy pri ADC nebol potvrdený. Rovnako nebol sledovaný účinok inhibítorov proteáz v tejto indikácii, ich využitie je však pravdepodobne pri demencii limitované nakoľko nedosahujú dostatočné koncentrácie v cerebrospinálnom liquore. Vo fáze klinického skúšania sú farmaká z tried antiapoptotík (deprenyl) a neurotrofických peptidov (peptid T). Limitované informácie existujú o použití memantínu, pentoxyfilínu a nimodipínu, sú však v kategórii predbežných (kazuistických). V indikácii behaviorálnych zmien pri ADC bola opakovane aj keď s limitovanými dátami potvrdená účinnosť psychostimulancie metylfenidátu. Rovnako existujú ojedinelé zmienky o použití risperidonu, selektívnych inhibítorov spätného vychytávania serotonínu (SSRI) a tricyklických antidepresív (prehľad vid' Melton et al., 1998).

Demencia pri progresívnej paralýze

Progresívna paralýza je ochorenie patriace do spektra neurosyfilisu. K ranným formám patria asymptomatická, meningeálna a meningovaskulárna syfilitída. K neskorým formám progresívna paralýza, tabes dorsalis a syfilitická guma.

Treponema pallidum ako pôvodca ochorenia bola objavená v roku 1905, v období pred objavením penicilínu bolo terciálne štádium syfilisu s kognitívnymi príznakmi príčinou 5-15% prijatí do psychiatrických zariadení. V súčasnosti je táto etiológia extrémne zriedkavá, pripadá však do úvahy najmä v súvislosti so superinfekciou pri AIDS akvirovaným v krajinách tretieho sveta. U nás bol ojedinelý prípad progresívnej paralýzy zaznamenaný v 90. rokoch minulého storočia (Novotný, 2004). Primárny syfilis sa prejavuje ako syfilitická ulcerácia, sekundárny s latenciou týždňov je charakterizovaný chrípkou podobným (flu-like) syndrómom, rashom, generalizovanou lymfadenopatiou a slizničnými léziami. Neliečený primárny i sekundárny syfilis s latenciou mesiacov až rokov progreduje asi u tretiny pacientov k neurosyfilitickým zmenám (Fallon, 2000).

Charakteristickou neuropatologickou zmenou je atrofizujúca encefalitída postihujúca predominantne frontálnu oblasť, okrem toho sú prítomné perivaskulárne infiltráty, ukládanie hemosiderínu do kortexu s následnou gliózou, klasickým prejavom bývala granulujúca ependymitída. Prehľad neuropsychických obrazov pri luetickej infekcii je v tabuľke 15.

Tabuľka 15.: Neuropsychické obrazy pri luetickej infekcii

Asymptomatická forma	
Akútna luetická meningitída	Meningeálne príznaky, poruchy hlavových nervov
Meningo-vaskulárna forma	Intravazálna trombotizácia a mozgové infarkty – stav imitujúci vaskulárnu demenciu
Tabes dorsalis	Poškodenie zadných koreňov miechy
Progresívna paralýza	Organická porucha osobnosti – psychotické príznaky – demencia
Gumma syphilitica	Príznaky podľa lokalizácie

Najčastejším obrazom progresívnej paralýzy je demencia s frontálnou predominciou (často je prítomný prefrontálny syndróm), obraz býva často kombinovaný s manickou, depresívnou alebo paranoidnou symptomatikou prípadne neurologickými príznakmi (Lissauerova forma). Typická je Jarisch-Herxheimerova reakcia – zhoršenie stavu pri prvých 24 hodinách po podávaní antibiotík.

Vedúcim príznakom je prítomnosť demencie frontálneho typu a sérologický dôkaz treponémovej infekcie (Treponema pallidum imobilizačný/hemaglutinačný test) v krvi respektíve v cerebrospinálnom liquore. Typickým klinickým príznakom býva aj Argyll-Robertsova reakcia (disociácia fotoreakcie zreníc so zachovanou akomodačnou reakciou). Zobrazovacie vyšetrenia ukazujú atrofiu mozgovej kôry, ktorá má prognostický význam. Liečba progresívnej paralýzy aj iných foriem neurosyfilisu spočíva v podávaní vysokých dávok antibiotík (historicky megadávky penicilínu, v súčasnosti však skôr treťogeneračné cefalosporíny).

Demencia pri neuroborelióze

Lymská borelióza je ochorenie spôsobené spirochétou Borrelia burgdorferi a prenášané v našich podmienkach kliešťom Ixodes ricinus. Vývoj prebieha v troch fázach podobne ako pri syfilitickej infekcii (lokálne prejavy, diseminácia infekcie s Bannwartovým syndrómom alebo meningopolyradikulitídou a neuroboreliové štádium s kĺbovými, kardiálnymi a neurologickými prejavmi). U asi 40% pacientov s Lymskou boreliózou dochádza k rozvoju neurologických príznakov. Včasné príznaky zahŕňujú encefalitídu, meningitídu, kraniálnu neuritídu. V neskorších štádiách sa môže vyskytnúť encefalomyelitída alebo encefalopatia. Z psychiatrických ochorení sú s boreliovou infekciou asociované demencia, schizofrénia, bipolárna afektívna porucha, depresia, mentálna anorexia a obsedantne kompulzívna porucha (Fallon, 1994).

Na patogenéze vzniku demencie sa môže priamo podieľať boreliová meningoencefalitída, za hlavný patogenetický mechanizmus neuroboreliózy je ale považovaná skrížená reakcia bunkových a humorálnych imunitných mechanizmov proti povrchovým antigénom borélií a neurónov (Pašková a Hájek, 2001). V neuropsychologickom testovaní vykazuje poruchu v krátkodobej pamäti a pozornosti až 50% pacientov s chronickou boreliózou, typickými problémami je narušenie substitúcie slov, novozískaná dyslexia, tranzientná priestorová dezorientácia, porucha pozornosti, v zriedkavých prípadoch dochádza až ku globálnemu kognitívnemu poškodeniu na úrovni demencie (Fallon, 2000).

Diagnostika demencie na podklade Lymyskej boreliózy sa zakladá na prítomnosti dementného syndrómu typicky spojeného s drobnými neurologickými príznakmi a kĺbovým poškodením. Ako dôkaz je nevyhnutné sérologické stanovenie protilátok proti B.burgdorferi podporené anamnestickým údajom o kontakte s kliešťom (ktorý je však vzhľadom na dĺžku od primárnej infekcie problematický) respektíve pobytom v endemickej oblasti. Patogonomickým údajom môže byť i zlepšenie duševnej symptomatiky po antibiotickej liečbe (Fallon a Niels, 1994). V liečbe sa používajú antibiotiká rôznych skupín (penicilíny, aminopenicilíny, cefalosporíny), potrebná je však dostatočná dĺžka ich podávania.

Demencie pri priónových ochoreniach

Priónové ochorenia sú skupinou neurodegeneratívnych ochorení postihujúci ľudí i zvieratá. Najstarším popísaným je klusavka oviec (scrapie) známa od roku 1738, ďalšími známymi sú encefalopatia noriek, chronické kachektizujúce ochorenie losov a jeleňov (Chronic Wasting Disease), mačacia spongiformná encefalopatia (FSE), bovinná spongiformná encefalopatia (BSE) a ďalšie popísané u iných druhov zvierat v zoologických záhradách (bizón, tiger etc.). Z ľudských od prvej popísanej Creutzfeld-Jacobovej choroby (CJD) od roku 1920 pribudli ďalšie jej štyri formy, ďalej Gerstmannova-Strausslerova-Scheinkero-va choroba (GSS), kuru, fatálna familiárna insomnia (FFI) a jej sporadická forma. V roku 1936 sa podarilo experimentálne preniesť scrapie na zdravé ovce a kozy, nápadná pri tom bola dlhá inkubačná doba ochorenia, analogicky na šimpanzy preniesla ochorenie kuru Gajdusekova skupina, pri CJD sa to podarilo v roku 1968 a pri GSS v roku 1981. V roku 1954 bol prvýkrát pri popise týchto ochorení použitý pojem pomalovírusové s neskoršími synonymami prenosné demencie a spongiformné encefalopatie. V sedemdesiatych rokoch sa zistilo, že agens neobsahuje nukleové kyseliny a v roku 1982 bol izolovaný jeho proteínový pôvodca – sialoglykoproteín rezistentný na proteázy nazvaný priónový (PrP, Jiráček a Koukolík, 2004).

Normálny celulórný priónový proteín PrP^c je membránový proteín primárne exprimovaný v astrocytoch, mechanizmus, akým sa PrP^c konvertuje na scrapie izoformu, je však neznámy, ale štruktúra proteínu podlieha trojdimenzionálnym konfiguračným zmenám. Identifikácia génu pre priónový proteín (PRNP), ktorý kóduje PrP rýchlo transformovala neurobiologický a genetický výskum na túto oblasť – v roku 1996 za ňu dostali Prusiner a Stanley Nobelovu cenu (Prusiner a Cohen, 1996).

Aj keď niektoré rodiny majú mutáciu PRNP génu prenášaného autozomálne dominantne a ďalšie prípady majú známu expozíciu kontaminovaným tkanivom, najväčší počet sporadických prípadov nemá známu príčinu, niektoré priónové choroby (CJD a nvCJD) môžu byť prenášané rovnako vertikálne (dedične) aj horizontálne (infekčne). Súčasná nozológia preto pravdepodobne môže byť v budúcnosti zmenená na „familiárne priónové choroby s mutáciou P102L a predominantnou ataxiou“ (Tsuan a Bird, 2004).

Humánny PRNP gén je lokalizovaný na krátkom ramienku 20. chromozómu, je vysoko konzervovaný u mnohých druhov – je to dôkaz, že jeho funkcia je kritická. Celulórna funkcia PrP^{Sc} je však zatiaľ neznáma, v rodinách s vrodenými priónovými chorobami je

známych 15 mutácií, nie sú však štúdie o ich frekvencii u rôznych pacientov (prehľad vid' napr. The World Federation of Scientists, 2005).

Creutzfeldt-Jacobova choroba (CJD)

Tabuľka 16.: Charakteristiky rôznych foriem CJD (podľa Ridley a Baker, 1993)

Iatrogénna prenos periférnou cestou

- Prenos – hormonálna injekcia
- Nástup – mladí dospelí
- Inkubačná doba 2 – 30 rokov
- Trvanie – menej ako 3 roky
- Vedúci symptóm – ataxia

Iatrogénna prenos centrálnou cestou

- Prenos – neurochirurgia – dura mater alebo transplantácia šošovky
- Nástup – v akomkoľvek veku
- Inkubačná doba – menej ako 2 roky
- Trvanie – menej ako 3 roky
- Vedúci symptóm – demencia

Sporadická CJD

- Prenos – neznámy
- Nástup – neskorý stredný vek
- Trvanie – menej ako 2 roky
- Vedúci symptóm – demencia

Familiárna CJD

- Prenos – mutácia PrP génu
- Nástup – stredný vek
- Trvanie – menej ako 2 roky
- Vedúci symptóm – demencia

Sporadická CJD

Sporadická CJD je preukázaná asi v 85% prípadoch s obrazom CJD (Mitrová a Belaj, 2003), postihuje pacientov najmä v 5.-6. dekáde života, typickým klinickým obrazom je progresívny kognitívny úpadok (menej ako dva roky do smrti), neurologické príznaky (rigidita, ataxia, myoklonus) a charakteristické synchronne vlny na EEG u afebrilných jedincov. Klasická symptomatika sa však vyskytuje v menej ako 60% prípadoch, ďalšími príznakmi sú schizofreniformné symptómy, extrapyramídová alebo cerebelárna dysfunkcia a akinetický mutizmus. Diagnóza by mala byť zvažovaná najmä u pacientov s rapidným progresívnym neuropsychiatrickým ochorením.

Incidenca je odhadovaná na 1 prípad na 1 milión ľudí ročne, u nás bolo od roku 1993 do 2004 referovaných 75 známych prípadov CJD, ani jeden z nich nemal zaznamenanú transmisiu (EuroCJD, 2004).

Diagnostické kritériá pre Creutzfeldt-Jacobovu chorobu určila CJD surveillance group in Europe (Poser et al., 1999): za definitívne kritérium je považované až neurochemické a biochemické vyšetrenie mozgu (pre priónové ochorenia sú patognomické scrapie izoformy kuru plakov pozitívnych na prióny a ďalších amyloidových plakov obsahujúcich PrP, neuropatologicky sa objavuje spongiformná degenerácia, strata neurónov a astrocytová glióza), v rámci in vivo diagnostiky sa testuje v liquore prítomnosť 14-3-3 proteínu (referované sú však falošne pozitívne aj negatívne odpovede), na EEG nachádzame typický záznam ostrých vln s frekvenciou 1-2 Hz a celkovým spomalením aktivity. Prípád sporadickej formy CJD je prezentovaný v kazuistike 1.

Kazuistika 1. – Dementný syndróm pri CJD

Pacientka TM narodená v roku 1959, v čase vyšetrenia 44-ročná. Na hospitalizáciu v PN Hronovce privezená LSPP po predchádzajúcom internom a neurologickom vyšetrení s podozrením na akútnu duševnú poruchu, v minulosti nebola psychiatricky liečená ani vyšetrená.

Z anamnézy: otec bol liečený pre etylizmus, zomrel 53-ročný, inak sa v rodine nevyskytli žiadne duševné poruchy ani somatické dedičné ochorenia. Pred týždňom pri autonehode údajne prekonal nepenetrujúci úraz hlavy s bezvedomím, údaj o bezvedomí však bol zistený len od pacientky, nebol verifikovaný inou osobou, nikdy nebola vážnejšie somaticky chorá, operovaná nebola. Je vydatá, má tri deti, žije s rodinou v harmonických sociálne nadštandardných podmienkach, vyučena priadiarka, pracovala v odbore, pred šiestimi rokmi bola z organizačných dôvodov prepustená, odvtedy je v domácnosti.

Príbuzní pacientky privolali LSPP, lebo „sa čudne správala“. Vzhľadom na predchádzajúcu autonehodu týždeň pred vznikom stavu bola vyšetrená neurológom s negatívnym nálezom, realizované urgentné CT vyšetrenie rovnako bez zistených úrazových a patologických zmien, po traumatologickom a internom vyšetrení so závermi pourazová cefalea, stav po kontúzii mozgu, somatický nález primeraný, sonograficky len enormný meteorizmus v rámci diferenciálnej diagnostiky odoslaná na psychiatrické vyšetrenie.

Pri úvodnom vyšetrení je v popredí ťažký bradypsychizmus, známky extrémne vystupňovanej intrapsychoickej tenzie, afektívna labilita pri zníženej emočnej reaktivite, časová dezorientácia, stav uzavretý ako kvalitatívna porucha vedomia v následku úrazu hlavy. Nastavená na nízke dávky alprazolamu a zopiclonu.

Počas prvých dní hospitalizácie sú však sledované poruchy taxie s titubáciami, naznačenými abnormálnymi pohybmi typu hemibalizmov a extrapyramídový tremor, komplexným vyšetrením je verifikovaná porucha novopamäti (vštiepivosť a výbavnosť) pri relatívne zachovanej staropamäti, tranzitórne poruchy vnímania (akustické halucinácie) a bludné extrapotenčné myslenie, stav vedomia hodnotený ako kvalitatívna porucha. Na základe doplnenej heteroanamnézy zistený rýchly asi trojmesačný narastajúci kognitívny deficit s tranzitórnymi psychotickými príznakmi siahajúci teda i do obdobia pred úrazom hlavy. K liečbe pridaný risperidon, ktorý však zvýrazňuje extrapyramídový syndróm, preto prechod na olanzapin v kombinácii s vazodilatanciami a nootropikami.

Pre progresiu stavu na štvrtý deň hospitalizácie realizované opakované neurologické vyšetrenie, ktoré supponuje cerebellárny respektíve spinocerebellárny syndróm, kontrastné CT revyšetrenie

so zameraním na zadnú jamu však nepotvrdzuje ložiskovú léziu ani známky ďalšej mozgovej patológie. Laboratórne výsledky vrátane hladín hormónov (T3, T4, TSH) sú opakovane v norme, zaznamenaná len mierna hyperprolaktinémia pripisovaná antipsychotickej liečbe. Psychologické vyšetrenie verifikuje narušenie kontaktu s realitou, paranoiditu aktuálne nadobúdajúcu hĺbku bludu, poruchu výkonnosti, vizuomotorickej koordinácie a deterioráciu intelektu, výsledok je však limitovaný zníženou validitou testu. V EEG vyšetrení nachádzame zápis s dominujúcou theta-delta aktivitou, špecifické grafoelementy sa nedajú vylúčiť (technicky sa však pre nespokupnosť pacientky jednalo o nekvalitný zápis, pri spätnom hodnotení po stanovení diagnózy nájdené suspektné typické grafoelementy). Realizovaná lumbálna punkcia s nálezom arteficiálnej záplavy erythrocytov, inak pri základnom vyšetrení s negatívnym nálezom. Do referenčného centra pre priónové choroby bola odoslaná vzorka na stanovenie C 14-3-3 proteínu.

Pre rýchlu progresiu stavu bola pacientka po 16 dňoch hospitalizácie preložená na rajónne psychiatrické pracovisko vyššieho typu, kde po ďalších cca troch týždňoch v stave metabolického rozvratu exitovala. Post mortem bola u nej potvrdená diagnóza sporadickej CJD, rovnako výsledok liquorologického vyšetrenia potvrdil prítomnosť proteínu C 14-3-3.

Jednalo sa teda o prípad sporadickej formy CJD s typickým vekom nástupu v piatom decéniu, rýchlou progresiou (od prvých príznakov do exitu asi 4 mesiace) a typickým klinickým obrazom zahŕňajúcim trias s progresívnym kognitívnym deficitom, neurologickými príznakmi (ataxia) a EEG nálezom (aj keď pre nekvalitný záznam hodnoteným až ex post), aj ďalšie príznaky svedčali pre diagnózu tohto ochorenia – schizofreniformný obraz, cerebelárny a EPS. Zobrazovacie vyšetrenia nepreukázali inú možnú príčinu patológie. Pacientka pochádzala z epidemickej oblasti výskytu sporadickej formy CJD na Južnom Slovensku. Diagnostika ochorenia bola značne komplikovaná konfúziou časovej súvislosti s autonehodou s tupým úrazom hlavy.

Familiárna CJD

Familiárne formy CJD sú asociované s mutáciami génu PRNP, ktorých je známych niekoľko. Najčastejšia mutácia PrP asociovaná s familiárnymi priónovými chorobami je E200K (k.glutámová/lyzín), bola zistená vo viac ako 50 rodinách, 50% familiárnych výskytov má túto mutáciu – najväčší známy klaster sú líbyjskí Židia žijúci v Izraeli, ktorí majú 100-krát vyšší výskyt CJD ako bežná populácia (Gabizon et al., 1993). Na Slovensku sa endemická oblasť výskytu familiárnej CJD s genotypom E200K nachádza na Orave, v oblasti kam sa prisťahovali v 15. – 17. storočí príslušníci rusínskej menšiny, ďalšou oblasťou je južné Slovensko s presahom do Maďarska (Mitrová a Belaj, 1999).

Ďalšou mutáciou je D178N, na prekvapenie však fenotypová prezentácia závisí od genotypu prezentovaného na úplne inom kodóne (129). Rodiny s mutáciou D178N a valínom na pozícii 129 majú typickú CJD so stratou pamäti, ataxiou a myoklonom, s nástupom v 5.-6. dekáde a s trvaním 9 mesiacov až 4 roky, na EEG sa u nich nachádza skôr generalizované spomalenie ako trifázické vlny, patologický nález je charakterizovaný spongiformnou degeneráciou cerebrálneho kortexu a bazálnych ganglií s relatívnym zachovaním talamu.

Iatrogénne formy CJD

Ak je injikované mozgové tkanivo od pacienta s CJD-E200K mutáciou primátom, vo väčšine pokusov sa prenieslo ochorenie, transmisia pri iných mutáciách sa však nepotvrdila, pozorovania sú podobné ako pri pokuse o prenos pri sporadických formách CJD (Chapman, 1999).

Iatrogénne formy prenosu boli potvrdené pri transplantáciách dura mater, šošoviek, pri použití nedostatočne sterilizovaných intracerebrálnych elektród a pri periférnej forme používaním hormónov s kadaveróznymi hypofýz. Centrálna forma prenosu imituje klasickú CJD s rýchlou progresiou, pri periférnom prenose je v popredí skôr cerebelárny syndróm s ataxiou (Mitrová a Belaj, 1999). Podľa slovenského referenčného centra pre priónové choroby sa u nás od začiatku jeho existencie v roku 1975 nepreukázala iatrogénna forma prenosu.

Nový variant CJD (nvCJD)

O novom variante CJD sa hovorí od roku 1996 v súvislosti s desiatimi identifikovanými prípadmi vo Veľkej Británii pri epidémii bovinnej spongiformnej encefalitídy. Nový variant sa odlišuje od iných foriem nástupom v skoršom veku, rozdiel sa však potvrdzuje až neurochemicky a neuroimunologicky. Doteraz bolo identifikovaných cca 120 prípadov s maximom v Anglicku. V niektorých rodinách je nvCJD prezentovaná psychiatrickými symptómami, v jednej brazílskej rodine sa vyskytlo 6 jedincov so schizofréniou alebo schizoafektívnou poruchou a traja jedinci s možnými psychiatrickými symptómami, u jedného z postihnutých bola identifikovaná mutácia PRNP, tento pacient mal počas 10-ročnej periódy perzekučné bludy, auditívne halucinácie, ťažkú depresiu so suicidálnymi pokusmi, neurologické príznaky ako ataxia, demencia alebo EEG príznaky chýbali. Závažné psychiatrické ochorenia s prevažne psychotickými symptómami, depresívnou symptomatikou a demenciou sú prítomné u 4 z 5 nosičov mutácií (Samaia, 1997).

Fatálna familiárna insomniá (FFI)

Rodiny s mutáciou D178N a metinónom na pozícii 129 majú fenotyp FFI – insomniá, dysautotómia, neskôr príznaky ataxie, dysartrie, myoklonu a pyramídovej dysfunkcie, v záverečných štádiách sa vyskytujú insomniá, demencia, rigidita, dystónia, mutizmus. Ochorenie má veľmi krátke trvanie v priemere 13 mesiacov. Neuropatologicky je FFI charakterizovaná stratou neurónov a astrocytovou gliózou preferenčne v talame. Nie je známe prečo kodón 129 ovplyvňuje fenotyp asociovaný s mutáciou D178N – pravdepodobne ovplyvňuje trojrozmernú štruktúru priónového proteínu. Je známych najmenej 21 rodín s mutáciou D178N (Conn, 2004).

Gerstmanov-Sträusslerov syndróm (Gerstmanov-Sträusslerova-Scheinkerova choroba, GSS)

Ďalší fenotyp – GSS je spôsobený inou mutáciou PRNP génu (P102L), je známych 30 rodín na severnej pologuli, bola to prvá mutácia formálne spojená s priónovými ochoreniami a popísaná Gerstmannom, Sträusslerom a Scheinkerom (1989). Bolo však popísaných niekoľko ďalších mutácií spojených s týmto syndrómom.

Klinicky sa prejavuje ako včasná ataxia, demencia, dysfágia, dysartria a hyporeflexia, oproti CJD je častejší výskyt ataxie a tiež menší výskyt demencie a myoklonu, klinické symptómy sa často prekrývajú a nie vždy sú uniformné aj v rámci rodín.

Rodiny s výskytom tejto mutácie PRNP majú častejšie rovnaký fenotyp, GSS je vždy považovaná za genetickú a často má dlhšie trvanie ako CJD.

Neuropatologicky je GSS charakterizovaný výskytom dlhých multicentrických amyloidových plakov obsahujúcich PrP s variabilnými spongiformnými zmenami, neuropatologicky a klinicky je nerozoznatelný od sporadických CJD.

Kuru

Z historického hľadiska je potrebné spomenúť ešte jedno ochorenie z tejto skupiny – kuru. Kuru je ochorenie prenášajúce sa u kanibalov na Novej Guinei konzumáciou tkanív (najmä pečene a mozgu). Bolo popísané v 50. rokoch minulého storočia. V roku 1966 Gajdusek experimentálne preniesol toto ochorenie na šimpanzy. Predpokladá sa, že prameňom bol prípad sporadickéj CJD na začiatku minulého storočia. Klinicky je charakterizované spongiformnou encefalitídou s prevahou cerebelárnych príznakov.

Heidenhainova choroba

Predpokladá sa, že sa jedná o variant CJD s malígnym rýchlym priebehom, klinicky je prítomný okcipitálny a cerebelárny syndróm s progredujúcou demenciou, kôrovou slepotou, dysartriou, ataxiami, myoklonmi a atetózou.

Liečba priónových ochorení

V liečbe priónových ochorení sa používajú kognitíva, neexistuje však dôkaz o ich inom ako suportívnom efekte. Jedna z animálnych štúdií (Korth et al., 2001) poukazuje na kandidátske postavenie chlorpromazínu a antimalarika chinakridínu, v ďalších nebol však potvrdený ich efekt na spomaľovanie progresie CJD. Okrem toho bol sledovaný efekt pentosanu (antitrombotika a antiflogistika používaného v liečbe intersticiálnej cystitídy a ochorení trombocytov), ktorý v in vivo štúdiách zabraňoval vzniku infekcie po inokulácii infikovaného tkaniva, naráža však na problém nepriestupnosti hematencefalickej bariéry a musel by byť aplikovaný intratekálne. Humánne štúdie v tejto oblasti sú len kazuistické (Doh-Ura, 2004).

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) je zriedkavé ochorenie, ktoré primárne postihuje jedincov so suprimovaným imunitným systémom (napríklad pacientov po allotransplantáciách, s leukémiou, onkologickými ochoreniami, pri liečbe cytostatikami a približne u 10% pacientov s AIDS, rovnako kazuistické správy hovoria o výskyte pri vrodených imunodeficitoch – napr. Waldestromova makroglobulinémia (Ng et al., 2003), agamaglobulinémia viazaná na X chromozóm (Teramoto, 2003). Ochorenie je spôsobené ľudským polyomavírusom – JC vírus a je charakterizované demyelinizáciou a/alebo miernou astrogliózou. Polyomavírus JC (JCV) infikuje 85% zdravých jedincov, ale jeho reaktivácia u imunosuprimovaných jedincov môže vyvolávať príznaky PML (Du Pasquier et al., 2004).

Pri AIDS je jedným z možných spúšťacích faktorov aktivácia JC vírusu v oligodendrocytoch cez extracelulárne stimuly (PMA, IL-1beta) produkované bunkami infikovanými HIV vírusom. PMA a ILbeta stimulujú produkciu nukleárneho faktoru 1 (NF1), ktorý sa viaže na enhancer oblasť vírusu JC a okrem toho stimulujú cestou kaskády proteínkinázy C up-reguláciu včasného promotéra JC vírusu (Kim et al., 2004).

Klinický obraz zahrňuje globálnu kognitívnu deterioráciu, stratu zraku, poruchy reči, ataxiu, paralýzu, zriedkavo progreduje až do komatózneho stavu prípadne sa objavujú klonické kŕče.

Diagnostika sa dá robiť na báze purifikovaného VP1 vírusového antigénu so sledovaním IgG odpovede. Intratekálna imunitná odpoveď definovaná ako pomer titra protilátok v cerebrospinálnom liquore k titru sérových protilátok väčší ako 1,5 sa našla u 76% pacientov s PML, ale len u 3,2% kontrolných subjektov. Prítomnosť VP1 IgG protilátok v cerebrospinálnom liquore má pritom 76% senzitivitu 96,8% špecificitu pre diagnózu PML (Weber et al., 1997). Prítomnosť vírusu v mozgu sa dokazuje polymerázovou reakciou. V súvislosti s ochorením AIDS sa ale objavuje stále viac pacientov s negatívnou polymerázovou reakciou a PML, táto forma je považovaná za zápalovú a je sprostredkovaná pôsobením CD8 lymfocytov so špecifickým účinkom proti JCV.

V liečbe PML by sa mohli uplatniť látky antagonizujúce 5HT2A receptory. Vírus CV totiž tento receptor používa ako celulárny receptor pre vstup do ľudských gliových buniek. V animálnych modeloch antagonisti 5HT2A receptora inhibujú JCV infekciu a monoklonálne protilátky bránia tejto infekcii (Elphick et al., 2004). Humánne štúdie v tejto oblasti však chýbajú. Pri AIDS sa v liečbe uplatňuje vysoko aktívna antiretrovirálna liečba (HAART), ktorá aj keď neovplyvňuje incidenciu ochorenia, trojmesačná mortalita pri nej klesá z približne 90% na 50% ako dôsledok úzdravy imunitného systému (Koralnik, 2004).

Ďalšie infekčné príčiny demencie

Demencia môže byť prejavom mozgového poškodenia pri celom rade ďalších i keď zriedkavých infekčných ochorení. Väčšinou sa podobne ako progresívna multifokálna leukoencefalopatia uplatňujú pri imunodeficientných stavoch v spojitosti s AIDS alebo onkologickými ochoreniami a ich liečbou, ďalšou skupinou sú parazitárne infekcie v súvislosti so zvyšovaním globálnej mobility. Prehľad infekčných príčin demencie je v tabuľke 17.

Tabuľka 17.: Niektoré ďalšie možné infekčné príčiny demencie (podľa Fallon, 2000)

Bakteriálne infekcie
Akútne
Haemophilus, meningococcus, pneumococcus
Subakútne
Brucella, Beta hemolytické streptokoky skupiny A, leptospira, borélia, syphilis, tbc
Mykotické infekcie
Coccidioidomycosis, cryptococcosis, histoplasmosis, Candida
Parazitárne ochorenia
Cysticercosis, malária, toxoplasmosis
Vírusové ochorenia
Arbovirus, coxsackievírus, cytomegalovírus, enterovírus, Epstein-Barrovej vírus, Flavivírus, herpes simplex vírus, HIV, influenza, vírus lymfocytárnej choriomeningitídy, osýpky, mumps, papovavírus, poliovírus, rabies, rubeola, togavírus

Metabolické demencie

Metabolické demencie vznikajú na základe exogénnej alebo endogénnej generalizovanej somatickej poruchy metabolizmu, respektíve pri poruche detoxifikačných schopností organizmu. Prehľad metabolických porúch, ktoré môžu viesť k demencii podávajú napríklad Plum a Blass (Plum, 1978, Blass, 1980). Je spracovaný v tabuľke 18.

Tabuľka 18.: Zoznam metabolických ochorení s možným dementným syndrómom

Hereditárne ochorenia

- Morbus Wilson (hepatolentikulárna degenerácia)
- Akútna intermitentná porfýria

Získané ochorenia

Nutričná deprivácia

- Celková nutričná deprivácia (proteíny, energetický príjem)
- Deficity špecifických nutričných faktorov (a-/hypovitaminózy)

Farmakogénne a toxické vplyvy

- Chronické liekové intoxikácie (barbituráty, bromidy, anticholinergiká, benzodiazepíny)
- Alkohol
- Ilegálne psychoaktívne látky
- Toxické kovy (mangán, olovo, ortuť)
- Organické látky (nitrobenzén, anilíny, brómované uhľovodíky, sírouhlik, trikreosylsulfáty)
- Amónne zlúčeniny

Endokrinné poruchy

- Hypo-/hypetyreóza
- Hypo-/hyperadrenalizmus
- Hypo-/hyperparatyreóza
- Hyperinzulinizmus

Systémové orgánové ochorenia a ich komplikácie

- Chronická hepatálna encefalopatia pri portálnej hypertenzii
- Chronická uremická encefalopatia
- Dialyzačná demencia

Poruchy elektrolytov alebo acidobázy (podľa Pluma 1978 príčiny delíria nie však demencie)

- Hypoxia
 - Hyperkapnia
-

Demencie pri hereditárnych metabolických poruchách

Wilsonova choroba

Wilsonova choroba je zriedkavé fatálne autozomálne recesívne dedičné ochorenie s relatívne vyšším výskytom v židovskej populácii vo Východnej Európe, na Sicílii a juhu Talianska a na japonských ostrovoch. Je asociovaná s defektom génu lokalizovanom na 13. chromozóme, pri ktorom dochádza k nedostatku ceruloplazmínu – proteínu, ktorý je zodpovedný za transport katiónu medi v sére. Wilsonova choroba vzhľadom na neschopnosť organizmu transportovať med' spôsobuje jej ukladanie do depozitov v pečeni, obličkách, očiach (Kayser-Fleischerov prstenec) a v mozgu (bazálnych gangliách). U žien sa častejšie vyskytuje hepatálne poškodenie, u mužov najmä neurologická prezentácia (vrátane demencie). Typický nástup klinických príznakov je v druhej dekáde, sú však popísané i prípady vzniku po treťom decéniu.

K typickému klinickému obrazu patrí okrem hepatálnej cirhózy a spomínaného poškodenia rohovky demencia s extrapyramídovými príznakmi, môžu sa pridružovať aj afektívne respektíve psychotické prejavy (Daniel et al., 2000).

Na patogenéze vzniku demencie sa podieľajú depozity medi v oblasti bazálnych ganglií (dokázateľné NMR ako abnormálny signál najmä v oblasti nucleus lenticularis, caudatus, dentatus a v talamických jadrách), rovnako je pravdepodobná účasť hepatálneho poškodenia na vzniku kognitívnej poruchy (Hart, 2001). Neurologické príznaky vrátane demencie sú parciálne reverzibilné pri nonfatálnych priebehoch ochorenia. (Hart, 2001).

Diagnostika ochorenia je založená na stanovení sérových hladín medi (zvýšené) a hladiny ceruloplazmínu (znížená), definitívna diagnostika sa robí na báze charakteristického nálezu pri punkcii pečene a geneticky. Liečba spočíva v obmedzení externého prísunu medi v potrave a v podávaní chelátov (penicilamín, trientín).

Akútna intermitentná porfýria

Akútna intermitentná porfýria je ochorenie s autozomálne dominantnou dedičnosťou. Jeho podstatou je defekt enzýmu porfobilinogén-deaminázy v kaskáde syntézy porfyrínov. Klinicky sa prejavuje kolikovými bolesťami brucha a extrapyramídovými a periférnymi neurologickými príznakmi. Patogenéza kognitívnej poruchy pri tomto ochorení nie je známa, vyskytuje sa dementný syndróm v spojení s korsakovskými príznakmi. Môže byť prítomná i akútna psychotická symptomatika a kvalitatívne poruchy vedomia (Jiráč, 1999).

Diagnóza porfýrie je založená na typickom klinickom obraze, dôkaze zvýšených hladín porfobilinogénu v moči. Liečba ochorenia je symptomatická, spočíva z tlmenia bolesti počas ataku opioidmi, kontroly prípadných epileptických paroxyzmov novšími antiepileptikami (gabapentin, vigabatrin), a prípadného podávania hemarginátu počas ataku (Thadani et al., 2000). Z psychiatrického hľadiska je dôležitá kontraindikácia barbiturátov, starších antiepileptík (fenytoínu) a podľa niektorých autorov aj benzodiazepínov – diazepamu (Disler a Moore, 1989), ktoré môžu provokovať atak.

Demencie pri nutričných deficitoch

Demencia pri hladovaní

Výskyt dementného syndrómu pri nedostatočnom príjme potravy vzniká na báze nedostatočného prísunu proteínov a ďalších nutričných faktorov (najmä vitamínov). Z historického hľadiska Blass (Blass, 1978) uvádza ako jeden z príkladov tzv. syndróm koncentračného tábora.

Demencia pri deficite tiamínu

Deficit tiamínu alebo beri-beri je spôsobený nedostatkom pyrofosfátu tiamínu teda aktívnej formy vitamínu B 1. Tiamín účinkuje ako koenzým v metabolizme uhľovodíkov cez dekarboxyláciu alfa-ketokyselín a v cykle glukogenézy ako koenzým v pentózovom cykle. Deficit tiamínu sa môže rozvinúť pri nedostatočnom prísune potravy, pri jeho excesívnom úbytku v období laktácie, tehotenstva, febrilných stavov alebo hypotyreóze, pri nedosta-

točnej absorpcii pri chronickej diarhoe. Deficit tiamínu sa podieľa aj na multifaktoriálnej etiológii pri chronickom abúze alkoholu (nedostatočný príjem, zvýšená spotreba, znížená utilizácia) a pri dialyzačnej demencii (zvýšená degradácia, Hung et al., 2001).

Dlhodobý deficit tiamínu vedie k narušeniu obratu a syntézy mozgových neurotransmiterov, z ktorých sa na etiopatogenéze demencie podieľa najviac pravdepodobne acetylcholí. Klinicky sa prejavuje ako Wernickeho-Korsakovský amnestický syndróm prípadne ako Wernickeho encefalopatia s amnestickou dezorientáciou, oftalmoplégiou a ataxiou.

Kauzálnou liečbou demencie pri beri-beri je substitúcia tiamínom, zlepšenie stavu po podaní tiamínu je súčasne i terapeutickým testom na potvrdenie diagnózy. Keďže v našich podmienkach je najčastejšou príčinou tejto hypovitaminózy chronický etylizmus, nutná je aj celková realimentácia a liečba prípadných koetiologických faktorov (napr. hepatálne zlyhávanie etc.).

Demencia pri deficite vitamínu B 12

Asociácia anémie a mozgových i periférnych neurologických zmien je známa od začiatku 19. storočia, v roku 1877 použili Gardner a Osler pre tento syndróm prvýkrát pojem perniciózna anémia, v roku 1926 dostali Nobelovu cenu Minot a Murphy, ktorý pernicióznou anémiu liečili podávaním telacej pečene, nasledovalo rozlíšenie vnútorného (intrinsic) a vonkajšieho (extrinsic) faktora spôsobujúceho ochorenie, izolácia cyanokobalamínu v zvieracej pečeni a popísanie priamej asociácie neurologických zmien a deficitu vitamínu B 12 (Pruti a Tefferi, 1994).

Vitamín B 12 prijímaný potravou sa v žalúdku pod vplyvom nízkeho pH oddeľuje od ostatných proteínov, voľný cyanokobalamín sa viaže na glykoproteín a v tejto väzbe putuje do tenkého čreva, kde je opäť za pomoci pankreatických peptidáz uvoľňovaná jeho voľná forma. Táto sa následne viaže na intrinsic faktor produkovaný sliznicou žalúdka. Komplex prechádza pomocou transportných proteínov do intracelulárneho prostredia buniek mukózy, kde je pomocou lyzozomálnych enzýmov uvoľňovaný z väzby a metylovaný alebo adenozylovaný na jednu zo svojich aktívnych foriem.

Metykobalamín funguje ako kofaktor v syntéze metionínu a demetylovaného tetrahydrofolátu (THF). THF je využívaný pre syntézu DNA, teda deficiencia vitamínu B 12 vedie k narušeniu premeny folátu na jeho aktívnu formu, tento sa hromadí ako nevyužitelný a dochádza k nedostatočnej syntéze DNA. Syntéza RNA je však pri tomto procese nenarušená a jej následkom je makrocytóza a cytonukleárna disociácia. Deficit folátu ovplyvňuje syntézu DNA rovnakou cestou a jeho dôsledkom je tiež makrocytóze, preto napríklad podanie folátu zlepšuje príznaky perniciózneho anémie, ale neovplyvňuje neurologické zmeny spôsobené deficitom vitamínu B 12.

Menej známy je mechanizmus, akým kyanokobalamín pôsobí na nervové tkanivo. Určitú úlohu hrá demyelinizácia, pri ktorej je S-adenozylmetionín (SAM) potrebný pre syntézu polyamínov a transmetyláciu. Deficit SAM spôsobuje abnormálnu metyláciu fosfolipidov vrátane fosfatidylcholínu viazaného s defektom myelinizácie, rovnako SAM hrá úlohu aj v syntéze serotonínu, dopamínu a noradrenalínu. Jedna z možných ciest neurotropeho

efektu deficitu vitamínu B 12 je teda demyelinizácia, druhou by mohlo byť narušenie syntézy monoamínových mediátorov. Naopak SAM bol skúšaný ako potencionálne antidepresívum (Metz, 1993).

Na biotransformáciu kyanokobalamínu na SAM má vplyv aj oxid dusnatý (NO). NO môže oxidovať kobaltový ión z valenčného stavu 1^+ na 3^+ , v ktorom sa inaktivuje metylkobalamín a znižuje tvorba SAM. Pacienti s dostatočnými zásobami vitamínu B 12 si pravdepodobne po expozícii NO dokážu udržať svoje celulé funkcie, pri hraničných zásobách alebo deficite však môže dochádzať ku klinickej manifestácii poruchy (Marie et al., 2000).

Deficit kyanokobalamínu môže byť spôsobený jeho nedostatočným príjmom v potrave, nedostatočnou absorpciou (operácie gastrointestinálneho traktu, autoimúnne protilátky proti intrinsic faktoru – klasický obraz pernicióznej anémie, syndrómy s achlórhydriou), intracelulárnymi defektmi jeho metabolizmu, zvýšenou konzumpciou (alfa talazémia, hypertyreóza) prípadne asociované s HIV infekciou (hypochlórhydria, chronické diarhoe, malnutričia) alebo expozíciou NO (pri anestéze respektíve jeho abúze ako psychotropnej látky). Ku klinickému obrazu nedostatku vitamínu B 12 patria anémia s makrocytózou, periférne neuropatie, myelopatie, atrofia optiku a demencia. Pri pernicióznej anémii sa vyskytuje dementný syndróm u 3-8% pacientov (Healton et al., 1991). Nález deficitu respektíve znížených hladín vitamínu B 12 je častým nálezom aj u pacientov s demenciou Alzheimerovho typu, jeho podiel na etiológii tejto nozologickej jednotky je však nejasný (Wang et al., 2001).

Diagnóza syndrómu sa opiera o dôkaz znížených hladín kyanokobalamínu v sére, prítomnosť intrinsic faktora sa testuje Schillingovým testom, ďalšia špecifikácia lokalizácie defektu je možná pomocou stanovovania jeho metabolitov. Liečba izolovaného syndrómu je substitučná, pri defekte absorpcie je však nutné hradiť potrebu kyanokobalamínu parentálne. Kognitívny deficit pri izolovanej etiológii je spravidla plne reverzibilný.

Demencia pri deficite niacínu

Pellagra je klinický syndróm deficitu niacínu, klinicky je charakterizovaný triádou diarhoe, dermatitída a demencia. Niacín hrá kľúčovú rolu v oxidačne redukčných reakciách živých organizmov ako súčasť nikotínamidadeníninukleotidu a nikotínamidadeníninukleotidfosfátu (NAD a NADP). Niacín je prijímaný ako zložka potravy respektíve je možná aj jeho endogénna syntéza z tryptofánu. Primárna pellagra vzniká pri nedostatočnom príjme niacínu a/alebo tryptofánu v potrave (epidemicky v oblastiach subsaharskej Afriky), sekundárne pri stavoch s jeho dostatočným prísunom, ale narušenou absorpciou alebo metabolizmom (chronické hnačky, chronický alkoholizmus, ochorenia čreva, liečba izoniazidom, karcinoid). Diagnóza pellagry je založená na terapeutickej odpovedi pri typickom klinickom obraze. Liečba syndrómu je pri izolovanom deficite výlučne substitučná (Isaac, 1998). O prípade demencie pri deficite niacínu na báze karcinoidu pojednáva kazuistika 2.

Kazuistika 2. – dementný syndróm pri deplícii niacínu pri karcinoide

Pacientka AK narodená v roku 1934, v čase prijatia do PN Hronovce 70-ročná, tri mesiace v ambulantnej starostlivosti neurológa pre demenciu pri Alzheimerovej chorobe v liečbe inhibítorom acetylcholinesterázy, na hospitalizáciu odoslaná pre komplex behaviorálnych porúch v súvislosti s dementným syndrómom.

Z anamnézy: stará matka pacientky bola vo vysokom veku „senilná“, inak sa v rodine nevyskytli duševné poruchy, jeden zo synov tragicky zahynul, somatické ochorenia s hereditárnou súvislosťou neboli zistené. Pacientka je tri mesiace v starostlivosti neurológa pre demenciu pri Alzheimerovej chorobe nastavená na rivastigmin, okrem toho v dispenzári endokrinológa pre diseminovaný karcinoid s metastatickým rozsevom v pečeni diagnostikovaný pred tromi rokmi v liečbe depotným analógom somatostatínu, v rámci karcinoidného syndrómu (hyperkinetickej cirkulácie) zistená hemodynamicky závažná trikuspidálna chyba a stenóza pulmonálnej chlopne, v minulosti zaznamenané hepatitída neurčeného typu, bronchopneumónia, nefrolitiáza a myóm uteru, na MRI mozgu pred tromi mesiacmi nález miernej kortikálnej atrofie, bez ďalších patologických zmien. Pacientka je starobná dôchodkyňa, ukončila mešťianku, celý život pracovala ako administratívna sila, je vydatá, má tri deti, býva s manželom a dcérou rodinou, sociálne milieum sa javí supportívne.

Príbuzní pacientky vyhľadali pre poruchy správania (pacientka blúdila po byte, vyzliekala sa, odchádzala k susedom, pri snahe o usmernenie sa správala „neprimerane“) ambulantného psychiatra, ktorý pridáva k liečbe rivastigminom alprazolam a risperidon, po užití prvej dávky sa však rozvíja stav zmätenosti a pacientka je odoslaná na hospitalizáciu do PN Hronovce. Pri prijatí je v popredí dementný syndróm s dezorientáciou, ťažkým bradypsichizmom, nevýpravným myslením, perseveráciami, poruchou pamäti vo všetkých zložkách, poruchou vizuospaciálnej orientácie a celkovou stratou autonómie osobnosti, pozorujeme i nočnú fluktuáciu stavu, výsledná hodnota MMSE na druhý deň hospitalizácie je 18. Stav predbežne diagnosticky uzatvorený ako demencia Alzheimerovho typu. V liečbe vysadzujeme rivastigmin, ktorý bol užívaný asi tri mesiace bez efektu, poruchy správania kupírujeme tiapridom, quetiapiinom a krátkopôsobiacim benzodiazepínom.

V priebehu prvého týždňa liečby sa redukujú poruchy správania, ustupujú nočné amentiformné stavy, pretrváva dementný syndróm a demaskuje sa depresivita. Vzhľadom na riziko podávania SSRI pri karcinoide (popísaný centrálny serotonínový syndróm (Modlin a Sandor, 1997) pri excese vylučovania serotonínu) nastavená na tianeptin, ktorý dobre kontroluje symptomatiku.

Vzhľadom na nedostatočný respektíve žiadny efekt pri liečbe inhibítorom acetylcholinesterázy rivastigminom sme zvažovali v diagnostickom postupe inú možnú príčinu demencie. Realizovaný bazálny laboratórny skrining, vyšetrenia hladín hormónov, röntgen pľúc, boli všetky s negatívnym nálezom, tiež opakované MRI vyšetrenie potvrdzuje nález kortikálnej atrofie mierneho stupňa, oproti predchádzajúcemu vyšetreniu pred tromi mesiacmi bez známk progresie. V rámci ďalších diagnostických úvah pri zameraní sa na komorbidné somatické ochorenia sme suponovali i vzhľadom na prítomnosť diarhoe a kožných zmien (ich prítomnosť je však možná i pri karcinoide na báze účinku serotonínu na hladkú svalovinu čreva i priamy efekt na mikrovaskulárny subkutánny systém) ako možnú príčinu syndrómu pellagry pri nedostatku niacínu spôsobenom jeho nedostatočnou endogénnou tvorbou pri zvýšenej konzumpcii prekursora tryptofánu v súvislosti

s excesívnou tvorbou serotonínu karcinoidným tumorom (Hegyí et al., 2004). Nakoľko v našich podmienkach nie je možné rutinne stanoviť sérové hladiny niacínu, pristupujeme k terapeutickému testu s podávaním vitamínov B-komplexu spočiatku parenterálne, neskôr perorálne vo vysokých dávkach.

V ďalšom priebehu hospitalizácie došlo k miernemu, no badateľnému kognitívnemu zlepšeniu najmä v oblasti recentnej pamäti, tempa myslenia, ustúpili tranzitórne stavy zmätenosti. Hodnota MMSE sa upravila na 22 pri prepustení. V sprievode príbuzných bola pacientka prepustená do ambulantnej starostlivosti, diagnosticky bol stav uzatvorený dementný syndróm pri inom základnom ochorení (diseminovanom karcinoide). Podľa informácií od príbuzných po prepustení dokázala fungovať v extramurálnych podmienkach bez sústavného dohľadu druhej osoby (mala zabezpečený len nočný dozor, čo pred hospitalizáciou nebolo možné), nedochádzalo k ďalšiemu zhoršovaniu kognitívneho deficitu. Po asi pol roku pacientka exitovala na náhlu kardiálnu komplikáciu hyperkinetickej cirkulácie.

Aj keď si nerobím ambíciu jednoznačne vzťahovať súvislosť dementného syndrómu a deficitu niacínu u spomínanej pacientky bez potvrdenia hladiny niacínu laboratórne, úspešný terapeutický pokus s podávaním vysokých dávok vitamínov B-komplexu, pri ktorom došlo k badateľnej kognitívnej úprave, by mohol tejto súvislosti dávať istú úroveň evidencie. Jednalo sa teda o prípad nesprávne diagnostikovanej demencie Alzheimerovho typu, keď neboli dostatočne vylúčené iné možné príčiny ochorenia, aj keď klinický obraz kortikálnej demencie potvrdenej i zobrazovacím vyšetrením spolu s typickým vekom nástupu ochorenia pre túto diagnózu svedčilo. Pri diagnostickom postupe pri DAT je teda potrebné okrem „rutinných“ vylučovacích vyšetrení zamerať sa aj na prípadné iné aj keď zriedka sa vyskytujúce komorbidity a zväžiť ich možné neuropsychické následky.

Demencia pri deficite folátu

Deficit folátu býva často asymptomatický, v niektorých prípadoch sa môže prejavíť aj kognitívnymi zmenami. O ich možných príčinách bolo pojednané v časti súvisiacej s vitamínom B 12. Deficit folátu sa najčastejšie objavuje v súvislosti s alkoholovou závislosťou ako jeden z možných (ko-) faktorov vzniku alkoholovej demencie, rovnako sa uplatňuje v patogenéze kognitívnych zmien pri terapii metotrexátom a antimetabolitmi (Jiráček, 1999).

Demencie pri endokrinopatiách

Demencia pri poruchách funkcie štítnej žľazy

Poruchy funkcie štítnej žľazy sú v oblasti psychiatrie skôr asociované s afektívnymi poruchami respektíve psychotickými stavmi. Kognitívne dysfunkcie sa spájajú skôr s hypotyreózou.

Hypotyreóza alebo znížená aktivita štítnej žľazy je charakterizovaná inhibíciou prakticky všetkých funkcií organizmu. Najčastejšou príčinou hypotyreózy je Hashimotova choroba, nasledujú sekundárne hypotyreózy hypofyzárneho pôvodu, zriedkavými sú stavy po strumektómii alebo rádioterapii, kongenitálne defekty alebo zápalová etiológia. Rizikovými

faktormi pre vznik ochorenia sú vek nad 50 rokov, ženské pohlavie, obezita, vystavenie oblasti krku rtg žiareniu alebo rádioterapii.

Diagnóza sa určuje okrem typického klinického nálezu hypotermie, hypotenzie a bradykardie pomocou na základe stanovenia hladín hormónov (trijódyronínu T3, tyroxínu T4, tyreostimulačného hormónu TSH) a ich voľných frakcií (fT3, fT4).

Klinický obraz demencie pri hypotyreóze je podľa Dugbarteyho (Dugbartey, 1998) charakterizovaný psychomotorickou inhibíciou, postihnutím pamäti, vizuospeciálnych funkcií a praxie, relatívne časté sú i psychotické príznaky. Obraz je tradične považovaný za reverzibilnú príčinu demencie, včasná diagnostika a liečba syndrómu vedie k úplnej úzdruve u väčšiny pacientov (Clarnette a Patterson, 1994). Kauzálna liečba spočíva v substitúcii hormónov, pri prerušení alebo nedostatočnej liečbe obvykle dochádza k znovuoobjaveniu respektíve zhoršeniu symptómov. Pri pretrvávajúcich psychotických príznakoch je možné podávať neuroleptiká v nízkych dávkach, ktoré sú obvykle dobre tolerované (Chari, 2002).

Rovnako hypertyreóza sa môže u starších jedincov v ojedinelých prípadoch prezentovať atypicky kognitívnou poruchou, ktorá nastupuje po štádiu excitácie (Jirák, 1999).

Demencie pri poruche funkcie prístítnych teliesok

Hypoparatyreóza môže vytvárať obraz demencie s parkinsonskými príznakmi alebo atetózou. Syndróm sa vyskytuje najčastejšie po strumektómii. Jeho prejavom bývajú časté kalcifikácie bazálnych ganglií a mozočku (kalcifikácie týchto štruktúr bývajú však i arteficiálnym nálezom pri normálnom starnutí, Hendrick a Garrick, 2000).

Hyperparatyreóza vedie vo viac ako 50% prípadov k poruche osobnosti alebo kognitívnych funkcií, sprevádzaná môže byť i prechodným katatónnym syndrómom (Jirák, 1999).

Diagnostika oboch stavov je založená na typickom klinickom obraze a stanovení sérových hladín kalcia a fosfátov.

Prehľad dementných syndrómov pri endokrinopatiách spracovaný podľa Lipkina je uvedený v tabuľke 19.

Tabuľka 19.: Psychiatrické syndrómy pri endokrinopatiách (upravené podľa Lipkin, 2000)

Ochorenie	Výskyt	Somatické príznaky	Psychické príznaky
Hypertyreóza ženy (tyreotoxikóza)	3:1 20-50 rokov	Tremor, intolerancia tepla, tachykardia, strata hmotnosti	Anxieta Depresia Mánia Demencia
Hypotyreóza (myxedém)	Ženy 5:1 30-50 rokov	Bradykardia, hypotermia, intolerancia chladu	Depresia Demencia Halucinácie Bludné myslenie Iritabilita Anxieta
Hyperparatyreóza	Ženy 3:1 40-60 rokov	Slabosť, anorexia, patologické zlomeniny, peptický vred	Demencia Katatónnny syndróm
Hypoparatyreóza	Ženy	Hyperreflexia, spazmy, tetania	Demencia s parkinsonizmom a atetózami
Hypoadrenalizmus (Cushingova choroba)	Obe pohlavia, dospelí	Strata hmotnosti, pigmentácie, hypotenzia	Depresia Negativizmus Demencia
Hyperadrenalizmus (Addisonova choroba)	Obe pohlavia, dospelí	Nárast hmotnosti, únavnosť	Depresia Anxieta Bludová porucha Demencia

Hepatálna a uremická encefalopatia

Hepatálna encefalopatia je syndróm vyskytujúci sa v súvislosti s hepatálnou cirhózou prípadne u ľudí s portokaválnymi chirurgickými skratkami. Je charakterizovaná poruchou pamäti, kognitívnymi zmenami a možná je aj porucha vedomia. Kognitívne zmeny pri ochoreniach pečene sú podmienené primiešaním sa portálnej krvi s toxickými látkami do systémového obehu. Takéto pôsobenie sa snažia vysvetliť viaceré hypotézy. Amoniaková hypotéza hovorí, že amoniak, ktorý sa normálne degraduje na ureu a glutamát, sa pri poruche detoxikácie dostáva vo zvýšených množstvách do mozgu, kde pre relatívnu nedostatočnosť mozgového degradačného systému (vyčerpanie kapacity konverzie alfa-ketoglutarátu na glutamát a glutamín glutamínsyntetázou) spôsobuje zvýšenú permeabilitu membrány neurónov pre aminokyseliny, elektrolyty a vodu. Tieto skutočnosti podporuje fakt, že pri úprave hladín

amoniaku dochádza k zlepšeniu stavu, odporuje im ale zistenie, že asi 10% hepatálnych encefalopatií prebieha pri normálnej sérovej amoniémii (Ferenci et al., 1999).

Druhá hypotéza vysvetľuje kognitívne zmeny pri pečerovej cirhóze ako dôsledok nedostatočného odbúravania gamaaminomaslovej kyseliny (GABA) produkovanej v gastrointestinálnom trakte, ktorá potom pôsobí na GABA receptoroch v mozgu. Dôkazom pre túto hypotézu by mohlo byť obvyklé zhoršenie stavu vedomia u týchto pacientov po podaní benzodiazepínov alebo barbiturátov (agonistov GABA receptorov) a prechodné zlepšenie stavu pacientov po podaní flumazenilu (Schafer a Jones, 1992).

V liečbe sa okrem všeobecných princípov liečby hepatálneho zlyhania (redukcia produkcie amoniaku antibiotickou dezinfekciou gastrointestinálneho traktu a laxanciami) používajú parenterálne podávané L-formy rozvetvených aminokyselín, ktoré pomáhajú redukovat' sérovú amoniémiu.

Uremická encefalopatia sa vyskytuje najmä u niektorých disponovaných jedincov, kde zvýšená hladina urey v sére vedie k obrazu encefalopatie s poruchami pozornosti, dezorientáciou a afektívnymi príznakmi, často je kombinovaná s neurologickými príznakmi v dôsledku periférnych neuropatií. Príčinou zvýšenej urikémie sú ochorenia obličiek s jej nedostatočným vylučovaním. Liečba tohto syndrómu je primárne nefrologická – dialyzačná. Paradoxne sa však v literatúre objavujú údaje o takzvanej dialyzačnej encefalopatii s prakticky identickým obrazom. O jej pôvode sa diskutuje, čiast' dialyzačných encefalopatií bola pred zistením kumulácie hliníka v mozgu pacientov pravdepodobne spôsobená kontamináciou dialyzátu hliníkom, typicky sa objavovala po asi dvoch rokoch terapie, aktuálne sa jej predchádza používaním deionizovanej vody na prípravu dialyzačných roztokov. V liečbe sa používali cheláty. Čiast' dialyzačných encefalopatií sa však nedá vysvetliť týmto mechanizmom, možnú rolu tu môže mať takzvaný reverzný efekt urey, pri ktorom sa urea odbúrava rýchlejšie zo séra ako z mozgového tkaniva s následkom otočenia osmotického gradientu dochádza k strhávaniu vody smerom do mozgu (Silver, 1996).

Toxické demencie

Demencia pri chronickom alkoholizme

Poškodenie mozgu alkoholom sa skrýva pod dve základné diagnostické kategórie, prvou je Korsakovov amnestický syndróm spájaný s deficienciou tiamínu (je však potrebné poznamenať, že chronický Korsakovský syndróm neodpovedá dostatočne na tiamín, Lishman, 1990) a alkoholickou demenciou. Etiológje demencie je pravdepodobne multifaktoriálna, aj keď zobrazovacími, neuropatologickými a animálnymi štúdiami je dokázaný aj priamy neurotoxický efekt alkoholu (Charnes, 1993).

Neuropatologické štúdie popisujú pri alkoholickom mozgu cerebrálnu atrofiu s maximom v dorzolaterálnych frontálnych oblastiach, výraznejšie postihnutie je u pacientov trpiacich ochorením pečene. V animálnych štúdiách podanie alkoholu ovplyvňuje vetvenie hippokampálnych pyramídových neurónov a toxicky pôsobí na cholínergne projekčné neuróny (naopak transplantácia cholínergnych neurónov do hippocampu a neokortexu korigovala cholínergny deficit a poruchy pamäti, Arendt et al 1988). Alkohol tiež pôsobí excitotoxic-

ky cez influx kalciových iónov do neurónov a následnou tvorbou prenosových šumov na úrovni ionotropných receptorov excitačných aminokyselín. Na etiológii demencie sa však môže spolupodieľať rad ďalších faktorov ako vitamínové deficity, malnutrícia, opakované traumy hlavy a vplyv hepatálneho poškodenia.

Klinický obraz demencie (podľa MKCH 10. kódovanej medzi reziduálnymi alebo neskoro nastupujúcimi psychotickými poruchami v kategórii porúch psychiky a správania v súvislosti s užívaním alkoholu) je charakterizovaný globálnou poruchou kognitívnych funkcií a intelektu. Jej rozvoj býva plazivý pri dlhodobom abúze alkoholu, niekedy sa však rozvíja z Korsakovského amnestického syndrómu s izolovaným poškodením krátkodobej pamäti a pamäťovej konsolidácie s konfabuláciami nahradzujúcimi výpadky pamäti. Dochádza k narušeniu krátkodobej i dlhodobej pamäti, učenia, vizuoperceptuálnej abstrakcie, vizuospaciálnej organizácie, úsudku a kontroly impulzov (Oscar-Berman, 1990). V obraze relatívne prevláda vizuospaciálne nad rečovým, čo viedlo k hypotéze, že alkohol môže mať selektívny efekt na pravú hemisféru – takzvaná hypotéza pravej hemisféry (Ellis a Oscar Berman, 1989).

Alkoholová demencia je pri liečbe a dlhodobej abstinencii do istej miery reverzibilná. Výkon v neuropsychologických testoch sa v priebehu abstinencie rovnako zlepšuje, pokles výkonu je však detekovateľný aj po piatich rokoch (Brandt et al., 1983). V liečbe je nevyhnutná okrem úplnej abstinencie aj substitúcia vitamínov, rekonštrukcia nutričného deficitu, liečba somatických komplikácií dlhodobého abúzu alkoholu.

Demencie pri abúze ilegálnych psychoaktívnych látok

DSM IV medzi demenciami asociovanými s abúzom psychoaktívnych látok explicitne (okrem alkoholu a farmák) uvádza iba kategóriu inhalancií. Inhalanciá pôsobia na centrálny nervový systém ako depresogénne substancie, ovplyvňujú GABA systém, aj keď presný mechanizmus nie je známy. Mozog je ich cieľovým tkanivom a spôsobujú v ňom úbytok neurónov nakoľko rozpúšťajú myelinové pošvy ochraňujúce dendrity. Strata neurónov je najvýraznejšia v mozočku a periférnom nervovom systéme, môže však byť i podkladom poruchy pamäti, amnézie, kognitívneho úbytku a zmien osobnosti zárezov (Balster, 1998). Poškodenie je úmerné dĺžke ich užívania. U abúzerov toluénu bolo zobrazovacími technikami potvrdené rozšírenie komôr a mozgových zárezov (Dinwiddie, 1994).

Farmakogénne demencie

Prehľad farmák s potenciálom vyvolávať demenciu je uvedený v tabuľke 20. Farmakogénne demencie sú spravidla reverzibilné. Mechanizmus pôsobenia môže byť anticholinérgny (založený na poznatku, že látky s anticholinérgným účinkom môžu vyvolávať obraz podobný demencii Alzheimerovho typu), týmto spôsobom pôsobia látky s centrálnym anticholinérgným účinkom typu skopolamínu, ale rovnako aj tricyklické antidepresíva a klasické neuroleptiká. Ďalším možným spôsobom ovplyvnenia (inhibície) systému acetylcholínu zvýšením tonusu systému GABA – takto pôsobia benzodiazepíny, barbituráty a baklofen. Cytostatiká a antimetabolity zase pravdepodobne pôsobia mechanizmom ovplyvnenia syntézy nukleových kyselín a proteosyntézy. Farmakogénne demencie vznikajú najmä

u pacientov, ktorí užívajú viac farmák s možným vzájomným ovplyvňovaním hladín (vyučovania, degradácie), u starších ľudí, kedy sú znížené fyziologické schopnosti degradácie a u pacientov, ktorí excesívne alebo dlhodobo užívajú nadmerné dávky liekov.

Tabuľka 20.: Farmaká s demontogénnym potenciálom (podľa Jiráč, 1999)

Látky s anticholinérgnym účinkom
<ul style="list-style-type: none"> • Skopolamín • Tricyklické antidepresíva • Sedatívne neuroleptiká
Neuroleptiká
Benzodiazepíny
Antiepileptiká
<ul style="list-style-type: none"> • Barbituráty • Benzodiazepíny • Hydantoín • Valproát
Baklofen
Lítium
Antihypertenzíva
<ul style="list-style-type: none"> • Alfa-metydopa (CAVE kombinácia s haloperidolom) • Propanolol • Klonidín
Chinidín
Preparáty zlata a bizmutu
Cytostatiká a antimetaboly
Antibiotiká

Demencia pri traume hlavy

Úrazy hlavy vedú k telesnej traume, nedá sa však zabúdať ani na jej psychickú zložku. Bezprostredne respektíve krátko po úraze dochádza k poškodeniu mozgu, ktoré predikuje prognózu stavu. Poškodenie mozgu závisí od mechanizmu, ktorým je spôsobené. Akútne stavy (ako napr. otvorené poranenia hlavy, intracerebrálna hemorágia, akútny subdurálny alebo epidurálny hematóm) sú pritom doménou neurológie či neurochirurgie. V psychiatrii a dementológii hrajú rolu najmä neskoršie následky traumy hlavy respektíve niektoré komplikácie jej liečby.

S rozvojom demencie sú asociované ťažké mozgové kontúzie, najmä s rozsiahlejšími poraneniami mozgového tkaniva a dlhším bezvedomím. Závažnosť kognitívneho poškodenia pritom vysoko koreluje s dĺžkou trvania posttraumatickej amnézie (Teasdale a Engberg, 1997). K rozvoju kognitívneho poškodenia môžu viesť aj následky úrazu ako napríklad chronický subdurálny hematóm alebo posttraumatický normotenzný hydrocefalus. Špecifickou formou traumatickej demencie je dementia pugilistica – boxerská demencia vznikajúca

na podklade sumácie drobných poranení mozgu obvykle asociovaná s extrapyramídovými príznakmi a poruchami taxié.

Neuropatologicky vzniká demencia na podklade troch typov poškodenia: (1) difúzne axiálne poškodenie s primárnym efektom na subkortikálnu bielu hmotu, mesencephalon a diencephalon (2) pri fokálnom poškodení tkaniva kontúziou, hemorágiou alebo laceráciou a (3) pri ischemickej lézii (Conn, 2003). Neurochemicky je diskutovaná úloha depozitov beta-amyloidového proteínu ako reaktantu akútnej fázy traumatického mozgového poškodenia, ktoré by mohli byť podkladom pre neskoršie patologické zmeny podobné Alzheimerovej chorobe (McFarlane, 1999). Tieto depozity sa nachádzajú asi u 30% fatálnych úrazov hlavy (Sheriff et al., 1994). Vplyv na množstvo deponovaného beta-amyloidu má pri tom genotyp apolipoproteínu E, väčšie depozity majú ľudia s prítomnosťou epsilon-4 alely (Nichol et al., 1995). Jedna zo štúdií sledujúca veteránov druhej svetovej vojny, ktorí v rokoch 1944 – 45 prežili úraz hlavy, potvrdila zvýšené riziko rozvoja Alzheimerovej choroby u týchto jedincov, riziko bolo pri tom tým väčšie, čím závažnejší bol úraz hlavy (Doskoch, 2000).

Klinický obraz posttraumatického kognitívneho poškodenia je charakterizovaný dementným syndrómom s pridruženými neurologickými príznakmi podľa lokalizácie poškodenia. Dementný syndróm zahŕňa poruchu koncentrácie, špecifický syndróm dysexekúcie zodpovedný za narušenie plánovania, stanovovania priorít a monitorovania kognitívnej aktivity (u niektorých pacientov s orbitofrontálnou léziou tento syndróm pretrváva izolovane, Shallice a Burges, 1991), mnestickú poruchu, ktorá môže byť kombinovaná s amnestickým syndrómom, poruchu reči s prípadnou dysprozódia (stratou rytmu a intonácie reči) špecifickou pre lézie pravej hemisféry.

Prognóza stavu závisí od mechanizmu a lokalizácie mozgovej lézie, väčšina stavov je ireverzibilná alebo len parciálne reverzibilná. Kauzálna liečba postraumatických demencií je možná len neurochirurgická (najmä pri neskorých komplikáciách traumy – hydrocefalus, subdurálny hematóm), okrem toho sa v terapii využívajú nootropiká, vychytávače mozgových radikálov a blokátory kalciových kanálov.

Jedným z možných neskorších následkov mozgovej traumy je normotenčný hydrocefalus. Jeho podstatou je hromadenie abnormálneho množstva cerebrospinálneho liquoru v mozgu. Existujú dva typy syndrómu. Komunikujúci hydrocefalus je ochorenie s obštrukciou na úrovni arachnoidálnych záhybov, nekomunikujúca – obštruktívna forma vzniká pri prekážke v komorovom systéme mozgu.

Klinický obraz ochorenia je typický triádou demencia, poruchy chôdze a inkontinencia. Etiologicky sa na obštrukcii môžu podieľať zápalový proces, subarachnoidálne krvácanie, úraz hlavy, môže sa však objaviť aj bez zaznamenatej príčiny. Po úraze hlavy vzniká s typickou dvojtýždňovou latenciou. Zobrazovacie vyšetrenia ukazujú rozšírenie mozgových komôr s možným nekonštantným rozšírením mozgových zárezov, patognomický pre syndróm sú kontrastné CT vyšetrenie alebo izotopová cisternografia, ktoré preukážu predĺžené pretrvávanie kontrastnej látky v mozgových komorách. Liečba normotenžného hydrocefalu spočíva v zavedení shuntu medzi komorou a niektorou z telesných dutín.

Demencie pri nádorových ochoreniach

Demencie pri nádorových ochoreniach môžu vznikať na podklade troch stavov s odlišným klinickým obrazom a prognózou. Prvým z nich sú primárne mozgové nádory, ďalším metastázy malígnych nádorov z extrakraniálnych lokalizácií a nakoniec paraneoplastické procesy. Pri prvých dvoch z nich klinický obraz závisí od lokalizácie a veľkosti nádoru, pre diagnostiku je dôležitý topický neurologický nález a zobrazovacie vyšetrenia. Typizácia primárne mozgových tumorov presahuje rozsah tejto práce, oproti metastatickým nádorom však majú obvykle lepšie prognózu. Dôležitá je však ich včasná diagnostika, pretože ich prvým klinickým prejavom môže byť práve demencia, demencia sa najmä pri frontálne uložených nádoroch vyskytuje až v 70% prípadov (Conn, 2004). Typickým nádorom asociovaným s infekciou HIV je primárny mozgový lymfóm. Prognóza a liečba metastáz nádorov z iných lokalizácií závisí od prognózy primárneho nádoru, výskyt leptomeningeálnej karcinomatózy sa však potvrdzuje v 1 – 7% sekčných nálezov u ľudí zomretých na malígne nádory (Balm a Hammack, 1996).

Paraneoplastická encefalomyelitída je multifokálne zápalové ochorenie centrálného nervového systému spojené s malígnymi nádormi. Aj keď bolo popísané v súvislosti s mnohými typmi karcinómov, viac ako 80% prípadov sa vyskytuje pri malobunkovom bronchiálnom karcinóme (Benyahia et al., 1999) a incidencia je 0,4% pacientov s týmto typom nádoru (Backheit et al., 1990).

Neurologické poškodenie je pravdepodobne spôsobené autoimúnnou reakciou zameranou na onkoneuronálny antigén v ľudskom nervovom systéme. Najčastejšie zistenými (až v 50%) sú polyklonálne protilátky anti-Hu alebo antineuronálne protilátky typu 1., takýchto protilátok však bolo zistených niekoľko ďalších.

V klinickom obraze nachádzame dementný syndróm s možnými čuchovými a chuťovými halucináciami, neskôr sa pridávajú generalizované epileptické paroxyzmy, periférne je typickým obrazom subakútna senzorická neuropatia.

Diagnóza sa stanovuje dôkazom primárneho nádoru, dôkazom autoimúnnych protilátok v sére alebo v cerebrospinálnom liquore. Špecifická liečba paraneoplastického syndrómu neexistuje, je možné podávať imunosupresívnu terapiu (Keime-Guibert et al., 2000). Prípad pacientky s paraneoplastickou demenciou prezentuje kazuistika 3.

Kazuistika 3. – paraneoplastická demencia

Pacientka HH narodená v roku 1953 v čase vyšetrenia 49-ročná psychiatricky liečená tri roky uvádzané dvomi hospitalizáciami na psychiatrickej klinike FN Bratislava záverovanými depresívnou poruchou ťažkého stupňa so psychotickými príznakmi respektíve atypická depresívna porucha, pri druhej hospitalizácii bola v rámci diferenciálnej diagnostickej úvahy zvažovaná schizoafektívna porucha respektíve organické zmeny (v psychologickom vyšetrení klinicky nevýrazné známky organicity, EEG a očné pozadie s negatívnym nálezom), bola nastavená na depotné neuroleptikum v kombinácii s tricyklickým antidepresívom. Tretia hospitalizácia pred rokom na psychiatrickom oddelení Nové Zámky diagnosticky uzatvorená ako organický psychosyndróm s poruchami správania, boli podávané nootropiká, nízke dávky atypického antipsychotika. Po prepustení bola u pacientky ambulantne revidovaná diagnóza na demencia Alzheimerovho typu so skorým začiatkom (nedá sa však vylúčiť, že dôvodom bola viazaná preskripcia inhibítora acetylcholinesterázy). Pre zlyhanie liečby antialzheimerikom odoslaná na hospitalizáciu do PN Hronovce.

Z anamnézy: v rodine pacientky sa nevyskytli sledované hereditárne ochorenia ani duševné poruchy, somaticky nebola nikdy vážnejšie chorá, operovaná nebola, úrazy rovnako nezaznamenané. Pacientka má stredné zdravotné vzdelanie, pracovala ako zdravotná sestra na detskom oddelení, posledné dva roky invalidizovaná pre duševnú poruchu (depresívna porucha), je vydatá, rodinné prostredie je harmonické býva s manželom a dvomi dospelými synmi.

Na hospitalizáciu bola odoslaná ambulantným psychiatrom pre poruchy správania pri demenčnom syndróme, podľa udania príbuzných sa začala túlať, utekala z domu, nedokázala si postrážiť sporák pri varení, skoro vypálila dom, v noci nespala, chodila po dome, skúšala kľučky, nevedela vysvetliť prečo. Pri úvodnom vyšetrení boli v popredí klinického obrazu ťažký bradypsychizmus, ochudobnenie myslenia, nivelizácia afektivity, subdepresia, ťažká bradydynamia, zjavná kognitívna deteriorácia a organická degradácia osobnosti. Orientačné somatické a neurologické vyšetrenia boli negatívne, rovnako v bazálnom laboratórnom skríningu bol prítomný iba nález hraničnej leukocytózy s relatívnou granulocytózou. Diagnosticky bol pracovne potvrdený záver odosielajúceho ambulantného psychiatra demencia Alzheimerovho typu so skorým začiatkom. CT vyšetrenie mozgu realizované dva mesiace pred hospitalizáciou nepreukázalo žiadnu patológiu, v EEG vyšetrení už počas hospitalizácie u nás bol zaznamenaný patologický záznam pomalých miestami ostrých vln v pásme delta s amplitúdou 150mV z pravého predného kvadrantu.

V ďalšom diagnostickom postupe sme kompletizovali rozšírený skríning pre demenciu vrátane vyšetrenia tyroidálnych hormónov, hladiny vitamínu B 12 a rtg vyšetrenia pľúc. Na röntgenovej snímke hrudníka nájdený tieň rozšíreného mediastína vpravo, bočnou snímkou potvrdený ostro kontúrovaný útvar vychádzajúci z mediastína, ktorý bol následne pneumoonkológom hodnotený ako malígny tumor pľúc.

Pacientka bola preložená na onkologické oddelenie, kde existovala počas prvej kúry chemoterapie a rádioterapie. Bronchoskopicky a následne aj obdukčne bol u nej diagnostikovaný nediferencovaný centrálny uložený malobunkový bronchiálny karcinóm.

Vzhľadom na prítomnosť diagnostikovaného karcinómu pľúc s predpokladanou paraneoplastickou aktivitou sa teda jednalo o symptomatickú demenciu, nesprávne diagnostikovanú ako afektívna porucha a neskôr ako demencia Alzheimerovho typu so skorým začiatkom a vysvetľuje to aj

zlyhanie liečby inhibítorom acetylcholinesterázy donepezilom. Primárne ochorenie bolo v tomto prípade až na psychickú prezentáciu depresívneho a neskôr dementného syndrómu klinicky nemé. Prípád však poukazuje na nevyhnutnosť základného somatického vyšetrenia a aspoň bazálnych pomocných vyšetrení každého pacienta najmä v situáciách nejednoznačného klinického obrazu.

ZÁVER

Dementológia je odbor s relatívne malou úspešnosťou liečby, vyplýva to z jeho náplne, ktorá sa venuje dementným syndrómom vo väčšine prípadov ireverzibilných. O to dôležitejšie sa mi zdá dôkladné zhodnotenie možnej etiológie demencií s dôkladným pátraním po eventuálne potencionálne kurabilných stavoch.

V práci som sa snažil podať stručný prehľad diagnostiky, diferenciálnej diagnostiky, etiopatogenézy a liečby jednotlivých typov sekundárnych dementných stavov. Vzhľadom na rozsah a cieľ práce som sa zameral predovšetkým na praktické poznatky použiteľné v každodennej klinickej praxi. Výsledkov moderných vyšetrovacích techník ako napríklad funkčné zobrazovacie vyšetrenia alebo vo výskume používaná sérológia som sa preto dotkol iba okrajovo. Väčšiu váhu som kládol na klinický obraz a bežne dostupné pomocné vyšetrenia.

Kazuistikami som sa pokúsil podať spôsob akým možno pomocou etiopatogenetickej úvahy dospieť k diagnóze sekundárnej demencie, aj keď vo všetkých troch prípadoch sú pacienti napriek diagnostikovanej poruche v čase písania práce už po smrti. Kazuistiky si nerobia ambíciu dokladovať stanovenú diagnózu exaktne vedeckým spôsobom – na to chýbajú práve v rutinnej praxi nedostupné (alebo len veľmi ťažko dostupné) vyšetrenia.

Rovnako rozsah práce nedovoľoval pojednať vyčerpávajúco o všetkých možných sekundárnych príčinách dementných syndrémov dokonca ani ich všetky spomenúť.

Mám však dojem, že téma symptomatických demencií by nemala byť doménou iba psychiatrie, kam je niekedy neprávom izolovane priradovaná, ale riešenie problému si vyžaduje úzku spoluprácu interdisciplinárneho tímu.

ZOZNAM TABULIEK A KAZUISTÍK

Tabuľky:

- *Tabuľka 1.: Klasifikácia primárne degeneratívnych demencií (podľa Barcia, 2003)*
- *Tabuľka 2.: Rozdiely medzi kortikálnou a subkortikálnou demenciou*
- *Tabuľka 3.: Rozdelenie demencií podľa etiológie (podľa Caine a Lyness, 2000)*
- *Tabuľka 4.: Reverzibilné a ireverzibilné demencie (podľa Smolík, 2002)*
- *Tabuľka 5.: Prevalencia symptomatických demencií prehľad podľa Lichtenberga (34 štúdií, 3587 pacientov, Lichtenberg, 2003)*
- *Tabuľka 6.: MKCH 10. kritériá pre demenciu (MKCH 10., 1992)*
- *Tabuľka 7.: DSM IV. kritériá pre demenciu (DSM IV., 1994)*
- *Tabuľka 8.: Symptomatika asociovaná s demenciou a depresívnou poruchou: rozdiely a podobnosti (podľa Reisberg, 1992)*
- *Tabuľka 9.: Laboratórny skrining všeobecne odporúčaný u starších pacientov (podľa Alesi a Cassel, 2004)*
- *Tabuľka 10.: Patologické laboratórne nálezy a asociácia s vybranými ochoreniami s dementogénnym potenciálom*
- *Tabuľka 11.: Charakteristické a špecifické EEG nálezy pri demenciách (podľa Leuchter a Holschneider, 2003)*
- *Tabuľka 12.: Symptomatické demencie so špecifickým sérologickým nálezom v liquore*
- *Tabuľka 13.: Prehľad neuropsychických komplikácií infekcie HIV/AIDS (podľa Grantl a Atkinson, 2000)*
- *Tabuľka 14.: Diagnostické kritériá WHO/MKCH 10 pre demenciu pri infekcii HIV podľa WHO (WHO, 1990)*
- *Tabuľka 15.: Neuropsychické obrazy pri luetickej infekcii*
- *Tabuľka 16.: Charakteristiky rôznych foriem CJD (podľa Ridley a Baker 1993)*
- *Tabuľka 17.: Niektoré ďalšie možné infekčné príčiny demencie (podľa Fallon, 2000)*
- *Tabuľka 18.: Zoznam metabolických ochorení s možným dementným syndrómom*
- *Tabuľka 19.: Psychiatrické syndrómy pri endokrinopatiách (upravené podľa Lipkin, 2000)*
- *Tabuľka 20.: Farmaká s dementogénnym potenciálom (podľa Jiráček 1999)*

Kazuistiky:

- *Kazuistika 1. – Dementný syndróm pri CJD*
- *Kazuistika 2. – Dementný syndróm pri deplécii niacínu pri karcinoide*
- *Kazuistika 3. – Paraneoplastická demencia*

LITERATÚRA

1. Alessi CA, Cassel CK: *Medical Evaluation and Common Medical Problems of the Geriatric Psychiatry Patients*. In: Sadavoy J et al: *Comprehensive Textbook of Geriatric Psychiatry, Third Edition*. WWNorton, New York 2004
2. Arendt TA et al: *Cholinergic-rich brain transplants reverse alcohol-induced memory deficits*, *Nature* 1988, 332: 448-450
3. Bakheit AM et al: *Paraneoplastic limbic encephalitis: clinico-pathological correlations*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990, 53(12): 1084-1088
4. Baldeweg T, Catalan J, Lovett E, Gruzeliar J, Riccio M, Hawkins D: *Long-term zidovudine reduces neurocognitive deficits in HIV-1 infection*. *AIDS* 1995, 9(6): 589-596
5. Balm M, Hammack J: *Leptomeningeal carcinomatosis. Presenting features and prognostic factors*. *Arch Neurol* 1996, 53(7): 626-632
6. Balster RL: *Neural basis of inhalant abuse*. *Drug Alcohol Depend* 1998, 51(1-2): 207-214
7. Barcia D: *Introduction to cognitive disorder*. In: Gelder MG, Lopez-Ibor J, Andreasen N: *New Oxford Textbook of Psychiatry*. Oxford University Press 2003
8. Benyahia B, Liblau R, Merle-Beral H: *Cell-mediated autoimmunity in paraneoplastic neurological syndromes with anti-Hu antibodies*. *Ann Neurol* 1999, 45(2): 162-167
9. Blass JP: *Metabolic dementias*. In: Amaduci L et al.: *Aging of the brain and dementia*. *Aging* 1980, 13: 261-270
10. Brandt J et al: *Cognitive loss and recovery in long term alcohol abusers*. *Arch Gen Psych* 1983, 40: 435-442
11. Caine E, Lyness JM: *Delirium, Dementia, and Amestic and Other Cognitive Disorders*. In: Kaplan & Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry, Seventh Edition*. Lippincot Williams 2000
12. Cédric M et al: *Human immunodeficiency virus type 1 Western blot: revised diagnostic criteria with fewer indeterminate results for epidemiological studies in Africa*. *Int J Epidemiol* 1997, 31: 985-990, <http://ije.oupjournals.org/cgi/content/full/31/5/985>
13. Clarfield AM: *The reversible dementias: do they reverse?* *Ann Intern Med* 1988, 109: 476-486
14. Clamette RM, Patterson CJ: *Hypothyroidism: Does Treatment Cure Dementia*. *J Geriatric Psychiatry Neurol* 1994, 7: 23-27
15. Conn DK: *Other Dementias and Mental Disorders Due to General Medical Conditions*. In: Sadavoy J et al: *Comprehensive Textbook of Geriatric Psychiatry, Third Edition*. WWNorton, New York 2004
16. Cummings JL: *Frontal-subcortical circuits and human behavior*. *Arch Neurol* 1993, 50: 873-880
17. Daniel DG et al: *Neuropsychiatric Aspects of Movement Disorders*. In: Kaplan & Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry, Seventh Edition*. Lippincot Williams 2000
18. Freepapers: *Dementia*. <http://www.freepapers.net>
19. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*, APA, Washington 1994
20. Dising TS et al: *HIV-1-Associated Dementia: A Basic Science and Clinical Perspective*. *AIDS Read* 2002, 12(8): 358-368, <http://www.medscape.com/viewarticle/441085>
21. Dinwiddie SH: *Abuse of inhalants: a review*. *Addiction* 1994, 89(8): 925-939
22. Disler PB, Moore MR: *Drug-sensitive diseases: Acute porphyrias*. *Adverse Drug Reaction Bulletin* 1989, 129: 484-487.
23. Doh-ura K et al.: *Treatment of Transmissible Spongiform Encephalopathy by Intraventricular Drug Infusion in Animal Models*. *Journal of Virology* 2004, 78(10): 4999-5006, <http://jvi.asm.org/cgi/content/abstract/78/10/4999?etoc>
24. Doskocch P: *Brain injury and Alzheimers disease: What is the link?* *Neuropsychiatry Rewievs* 2000, 1: 5-12
25. Du Pasquier RA et al: *Detection of JC virus-specific cytotoxic T lymphocytes in healthy individuals*. *J Virol* 2004, 78(18): 10206-10210, <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=15331755>
26. Dubartey AT: *Neurocognitive Aspects of hypothyroidism*. *Arch Int Med* 1998, 158: 1413-1421
27. Ellis RJ et al: *Cerebrospinal fluid human immunodeficiency virus Type I RNA levels are elevated in neurocognitively impaired individuals with acquired immunodeficiency syndrome*. *Ann Neurol* 1997, 42: 679-680
28. Ellis RJ, Oscar-Berman M: *Alcoholism, aging and functional cerebral asymmetries*. *Psychological Bulletin* 1989, 106: 128-147
29. Elphick A et al: *The Human Polyomavirus, JCV, Uses Serotonin Receptors to Infect Cells*. *Science* 2004, 306: 1380-1383, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15550673
30. Fallon BA, Nields JA: *Lyme disease: a neuropsychiatric illness*. *Am J Psychiatry* 1994, 151(11): 1571-1583
31. Fallon BA: *Neuropsychiatric Aspects of Other Neuropsychiatric Diseases*. In: Kaplan & Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry, Seventh Edition*. Lippincot Williams 2000
32. Ferenci P et al: *Newer approaches to therapy of hepatic encephalopathy*. *Semin Liver Dis* 1996, 16: 329-38

33. Foster J: *The Aging Process*. In: Sadavoy J et al: *Comprehensive Textbook of Geriatric Psychiatry, Third Edition*. WWNorton, New York 2004
34. Fratiglioni L et al: *Prevalence of Alzheimers disease and other dementias in an elderly Urban population: relationship with age, sex and education*. *Neurology* 1991, 41: 1886-1892
35. Gabizon R et al: *Mutation and Polymorphism of the Prion Protein Gene in Libyan Jews with Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD)*. *American Journal of Human Genetics* 1993, 53(4): 828-835
36. Grant I, Atkinson J: *Neuropsychiatric Aspects of HIV Infection and AIDS*. In: Kaplan & Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry, Seventh Edition*. Lippincot Williams 2000
37. Halle JP: *The management and treatment of diabetes 2.type*. *Can J CME* 2001, 13: 65-77
38. Hart JA: *Wilson's disease*. In: *Medical Encyclopedia*. U.S. National Library of Medicine, 2001, <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000785.htm>
39. Heaton EB, Savage DG, Brust JC: *Neurologic aspects of cobalamin deficiency*. *Medicine (Baltimore)* 1991, 70(4): 229-245
40. Hegyi J, Schwartz R, Hegyi V: *Pellagra: dermatitis, dementia, diarrhea*. *Int J Dermatology* 2004, 43: 1-5
41. Hendrick VC, Garrick TR: *Metabolic disorders*. In: Kaplan & Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry, Seventh Edition*. Lippincot Williams 2000
42. Hung SC et al: *Thiamine deficiency and unexplained encephalopathy in hemodialysis and peritoneal dialysis patients*. *Am J Kidney Dis*. 2001, 38(5): 941-947.
43. Chapman J et al: *Preliminary evidence for anticipation in genetic E200K Creutzfeldt-Jakob disease*, *Neurology* 1999, 53: 1328
44. Chari S: *The lesson from a yellow psychotic patient*. *Hosp Med* 2002, 63: 370-371
45. Charnes ME: *Brain lesions in alcoholics*. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1993, 17: 2-11
46. Isaac S: *The „gauntlet“ of pellagra*. *Int J Dermatol* 1998, 37(8): 599
47. Jiráč R et al: *Demence*. Maxdorf-Jesenius, Praha 1999
48. Jiráč R, Koukolík F: *Demence: Neurobiologie, klinický obraz, terapie, první vydání*. Galén, Praha 2004
49. Jiráč R: *Organické duševní poruchy*. In: Hoschl C, Libiger J, Švestka J: *Psychiatrie, druhé doplnené a opravené vydání*, Tígis, Praha 2005
50. Jones MV, Bell JE, Nath A: *Immunolocalization of HIV envelope gp120 in HIV encephalitis with dementia*. *AIDS* 2000, 14(17): 2709-2713
51. Katzman R: *Diagnosis and management of dementia*. In: Sadavoy J et al: *Comprehensive Textbook of Geriatric Psychiatry, Third Edition*. WWNorton, New York 2004
52. Keefe, J, Nadel L.: *The Hippocampus as a Cognitive Map*. Oxford University Press 1978, <http://www.cognitivemap.net/HCM-Mpdf/HCMComplete.pdf>
53. Keime-Guibert F et al: *Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (Anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000, 68(4): 479-482
54. Kim SY, Choi EC, Woo Jo Y, Henson JW, Kim HS: *Transcriptional activation of JC virus early promoter by phorbol ester and interleukin-1beta: critical role of nuclear factor-1*. *Virology* 2004, 327(1): 60-69, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15327898&itool=iconabstr
55. Koralnik IJ: *New insights into progressive multifocal leukoencephalopathy*. *Curr Opin Neurol* 2004, 17(3): 365-370, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15167073
56. Korth C, May BCH, Cohen FE, Prusiner SB: *Acridine and phenothiazine derivatives as pharmacotherapeutics for prion disease*. *PNAS* 2001, 98: 9836 - 9841, <http://www.pnas.org/cgi/content/abstract/98/17/9836>
57. Koukolík F, Jiráč R: *Alzheimerova nemoc a další demence*. Grada, Praha 1999
58. Kukull WA, Bowen JD: *Dementia Epidemiology*. *Med Clin North Am* 2002, 86: 573-590
59. Leuchter AE, Holschneider DP: *Electroencephalography*. In: Sadavoy J et al: *Comprehensive Textbook of Geriatric Psychiatry, Third Edition*. WWNorton, New York, 2004
60. Leyes D et al: *Epidemiology of vascular dementia*. *Haemostasis* 1998, 28: 134-150
61. Lichtenberg PA: *Prevalence of symptomatic dementia*. In: Lichtenberg PA et al: *Handbook of Dementia: Psychological, Neurological and Psychiatric Perspectives*, Wiley, NewJersey 2003
62. Lindsay J: *Delirium in the elderly*. In: Gelder MG, Lopez-Ibor J, Andreasen N: *New Oxford Textbook of Psychiatry*. Oxford University Press 2003
63. Lipkin M: *Primary Care and Psychiatry*. In: Kaplan & Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry, Seventh Edition*. Lippincot Williams 2000

64. Lishman WA: *Alcohol and the brain*. *British Journal of Psychiatry* 1993, 156: 635-644
65. Locatelli T, Cursi M, Liberati D: EEG coherence in Alzheimer's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998, 106(3): 229-237
66. MacNeil SE, Lichtenberg PA: The MacNeil-Lichtenberg Decision Tree: a unique method of triaging mental health problems in older medical rehabilitation patients. *Arch Phys Med Rehab* 2000, 81: 618-622
67. Malmrose LC et al: Measured versus estimated creatinine clearance in high-functioning elderly sample: MacArthur Foundation Study of healthy subjects. *J Am Geriatr Soc* 1993, 41: 715-721
68. Mansuori A, Lipschitz DA: Anemia in elderly patient. *Med Clin North Am* 1992, 76: 619-630
69. Marie RM et al: Nitrous oxide anesthesia-associated myelopathy. *Arch Neurol* 2000, 57(3): 380-382
70. McArthur JC, McClernon DR, Cronin MF: Dementia in AIDS patient: incidence and risk factors. *Neurology* 2002, 23 Suppl: 34-37
71. McDowell I: Alzheimers Disease: insight from epidemiology. *Aging* 2001, 13: 143-162
72. Medzinárodná klasifikácia chorôb 10.decenálna revízia. Osveta, Martin 1992
73. Melton ST, Kirkwood CK, Ghaemi SN: Pharmacotherapy of HIV dementia. *Ann Pharmacother* 1998; 31: 457-473, <http://www.theannals.com/cgi/content/abstract/31/4/457>
74. Mental Health History Words, <http://www.mdx.ac.uk/www/study/mhhglo.htm>
75. Metz J: Pathogenesis of cobalamin neuropathy: deficiency of nervous system S-adenosylmethionine? *Nutr Rev* 1993, 51(1): 12-15
76. Mitrová E, Belaj G: Riziko Creutzfeldt - Jacobovej choroby na Slovensku u ľudí liečených rastovým hormónom pripraveným z ľudských hypofýz. *Bratislavské lekárske listy* 1999, 1: 12-17, <http://www.bmj.sk/1999/10004-01.PDF>
77. Mitrová E, Belaj G: Transmissible spongiform encephalopathies (TSE) – prion diseases: their causes and risk. *Bratislavské lekárske listy* 2003, 1: 104-107, <http://www.bmj.sk/2003/10411-08.pdf>
78. Modlin IM, Sandor A: An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997, 79(4): 813-829.
79. MZ SR 2003, www.health.gov.sk
80. Navia BA, Jordan BD, Price RW: AIDS related complex. *Annals of Neurology* 1986, 19: 517-524
81. Neubauer K: Diagnostika kognitívnych poruch u demencií, nefarmakologické postupy v rehabilitácii demencií. In: Jiráček R et al: *Demence*. Maxdorf-Jesenius, Praha 1999
82. Ng C, Slavin MA, Seymour JF: Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating Waldenstrom's macroglobulinaemia. *Leuk Lymphoma* 2003, 44(10): 1819-1821, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&opt=Abstract&list_uids=14692541
83. Nicholl et al: Apolipoprotein E e4 allele is associated with deposition of amyloid B-protein following head injury. *Nature Medicine* 1995, 1: 135-137
84. Novotný V: ústna informácia
85. Opatrenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. OPL0105- 07195/2005 -SL zo 16. marca 2005, ktorým sa mení a dopĺňa opatrenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. OLP0604 – 24179/2004 – SL, ktorým sa vydáva zoznam liečiv a liekov plne uhrádzaných alebo čiastočne uhrádzaných na základe verejného zdravotného posietenia, http://www.health.gov.sk/redsyst/rsi.nsf/vdb_MenuCodes/PAR547641295713?OpenDocument&ID=PAR547641295713&TYPE=U&LANG=UAG&S&LENGTH=5
86. Oscar-Berman M: Learning and memory deficits in intoxicated alcoholics. *NIDA Research Monographs* 1990, 101: 136-155
87. Pašková B, Hájek T: Lymeská borelióza a duševní poruchy. *Psychiatrie* 2001, 1: 23-28
88. Peterson RC: Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimers disease. *Neurologia* 2000, 15: 93-101
89. Plum F: Metabolic dementias. In: Katzman R et al.: *Alzheimers disease*. Raven Press, New York 1980
90. Poser S et al: How to improve the clinical diagnosis of Creutzfeldt–Jakob disease. *Brain* Vol 1999, 12: 2345-2351
91. Price et al: The brain in AIDS, central nervous system HIV 1 and AIDS dementia complex. *Science* 1998, 239: 582-592
92. Price RW, Brew BJ: The AIDS dementia complex. *J Infect Dis* 1988, 158: 1079-83.
93. Prusiner SB, Cohen FE: Structures of prion proteins and conformational models for prion diseases. In: *Prions Prions Prions* (ed. S.B. Prusiner). Berlin: Springer-Verlag 1996
94. Pruthi RK, Tefferi A: Pernicious anemia revisited. *Mayo Clin Proc* 1994, 69(2): 144-150
95. Reisberg B et al: Memory dysfunction and dementia: diagnostic consideration. *Clinical Geriatric Psychopharmacology* 1992, 24: 653-659
96. Rektorová I: Diferenciální diagnostika demencií. *Psychiatrie* 2004, 3: 216-224
97. Ridley RM, Baker HF: Genetics of human prion disease. *Dev Biol Stand* 1993, 80: 15-23

98. Roman GC: *A historical review of the concept of vascular dementia: lessons from the past for the future.* *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999, 13 Suppl 3: 4-8
99. Samaia H et al: *A prion-linked psychiatric disorder.* *Nature* 1997, 390: 242
100. Shallice T, Burges PW: *Deficits in strategy application following frontal lobe damage.* *Brain* 1991, 114: 727-741
101. Sheriff FE et al: *Early detection of axonal injury after human head trauma using immunochemistry for beta-amyloid precursor protein.* *Acta Neuropsych* 1994, 87: 55-62
102. Schafer DF, Jones EA: *Hepatic encephalopathy and the gamma-aminobutyric-acid neurotransmitter system.* *Lancet* 1992; 1(8262): 18-20
103. Sidtis JJ et al: *Zidovudine treatment of the AIDS dementia complex: results of a placebo-controlled trial.* *AIDS Clinical Trials Group.* *Ann Neurol* 1993, 33(4): 343-349, <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-04&doc=kb-04-01-03>
104. Silver SM: *Brain swelling after dialysis: old urea or new osmoles?* *Am J Kidney Dis* 1996, 28(1): 1-13
105. Smolík P: *Duševní a behaviorální poruchy, 2.revidované vydání.* Maxdorf-Jesenius, Praha 2002
106. Teasdale TW, Engberg A: *Duration of cognitive dysfunction after contusion and cognitive dysfunction as a risk factor a population study of young men.* *BMJ* 1997, 315: 569-572
107. Teramoto T, Kaneko H, Funato M, Sawa H, Nagashima K, Hirose Y, Kondo N: *Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with X-linked agammaglobulinemia.* *Scand J Infect Dis* 2003, 35(11-12): 909-910, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14723382
108. Thadani H, Deacon A, Peters T: *Regular review: Diagnosis and management of porphyria.* *BMJ* 2000, 320: 1647 - 1651
109. *The European and Allied Countries Collaborative Study Group of CJD (EUROCJD),* <http://www.eurocjd.ed.ac.uk>
110. Tsuang DW, Bird TD: *Genetics of Dementia.* In: Sadavoy J et. al: *Comprehensive Textbook of Geriatric Psychiatry, Third Edition.* WWNorton, New York 2004
111. UNAIDS: *Global summary of the HIV and AIDS epidemic in 2004 (December 2004),* <http://www.unaids.org/EN/default.asp>
112. Wang HX, Wahlin A, Basun H: *Vitamin B(12) and folate in relation to the development of Alzheimer's disease.* *Neurology* 2001, 56(9): 1188-94
113. Weber T et al: *Analysis of the systemic and intrathecal humoral immune response in progressive multifocal leukoencephalopathy.* *J Infect Dis* 1997, 176(1): 250-254, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=9207375
114. *WHO Report of Second Consultation on Neuropsychiatric Aspects HIV-1 Infection,* Geneva, WHO, 1990
115. *World Federation of Scientists: Prions,* <http://www.federationofscientists.org/PMPanels/TSE/Priprogene.asp>
116. Youngjohn JR, Crook TH: *Stability of everyday memory in age-associated memory impairment: a longitudinal study.* *Neuropsychology* 1993, 7: 406-416

Symptomatické demencie
MUDr. Marek Zelman

pre Lundbeck Slovensko s.r.o.
vydala Zuzana Čičelová v roku 2007
grafický design © Zuzana Čičelová
tlač: Peter Prekop Print Production

vydanie 1.

Lundbeck Slovensko s.r.o.
Zvolenská 19
821 09 Bratislava 2

ISBN 978-80-969505-2-2

KAPITOLY MODERNEJ PSYCHIATRIE

MUDr. František Kuzma
Parafrenia, história pojmu a postavenie v súčasnosti
atestačná práca 2002

Mgr. Mária Andrášiová, PhD.
Analýza snov
dizertačná práca 2002

Mgr. Anton Heretik, PhD.
Psychoedukácia v liečbe schizofrénie
dizertačná práca 2001

MUDr. Ľubica Forgáčová, PhD.
Vzťah paranoidného syndrómu k osobným dispozíciám
dizertačná práca 2003

MUDr. Marek Zelman
Symptomatické demencie
atestačná práca 2005

MUDr. Ľubomíra Izáková, PhD.
Porovnanie účinnosti a bezpečnosti monoterapie a kombinovanej
farmakoterapie schizoafektívnej poruchy (depresívny typ)
dizertačná práca 2007



Lundbeck Slovensko
Zvolenská 19
821 09 Bratislava 2

www.lundbeck.com

ISBN 978-80-969505-2-2



9 788096 950522