

A DEMENTIA SZINDRÓMA (DSM-IV)

1. Multiplex kognitív deficit:

- emlékezetzavar
- egy vagy több tünet, az alábbiakból:
 - afazia
 - apraxia
 - agnozia
 - végrehajtó működések zavara
- 2. Szociális működést jelentősen zavarják
- 3. Kimutatható vagy feltételezhető oki tényező

Miért éppen a 3. évezred? Sajátos szocio-kulturális-gazdasági háttér

- Előregedő, átalakuló társadalom
- Relative javuló eg. ügy hosszabb élettartam
- Értékzavar, izolálódás (elektr. media, PC)
- A tömegkommunikáció sajátos üzenetei
- Védelmet nyújtó szociális közösségek és támogató kötelékek gyengülése (?)
- Öregek helyzete, halál, gyász, spiritualitás

A demencia tünetei

- Kognitív károsodás
 - memória, orientáció, nyelvi zavarok
- Autonómia fokozatos elvesztése
- Neuropszichiátriai tünetek
 - depresszió, apátia, agitáció, téveszmék, érzékcshalódások, agresszivitás

PSEUDODEMENCIA, NEM GLOBÁLIS KOGNITIV ZAVAR

- Pseudodemencia - általában depresszió
- pszichogén amnéziák
- organikus amnéziák (ld Korszakow) - nem globális kognitív zavarral
- korfüggő feledékenység
- demencia és depresszió kombinálódhat

A DEMENTIA ÉS A PSZEUDODEMENCIA

DIFFERENCIÁLDIAGNÓZISA I.

- **Pszudodemencia**
- a tünetek akutan kezdődnek és gyorsan romlanak
- a pszichiátriai anamnézis gyakran pozitív
- a beteg súlyos kognitív funkcióvesztésről panaszodik
- hangsúlyozza képességcsökkenését - eltúlozza hibáit -
- gyakori a "nem tudom" válasz
- a figyelem és a koncentráció gyakran jól megtartott
- súlyos memóriahiányok a közeli és a távoli múltra egyaránt
- a viselkedés inkongruens a kognitív károsodás mértékével

A DEMENTIA ÉS A PSZEUDEMENTIA

DIFFERENCIÁLDIAGNÓZISA II.

- **Dementia**
- kezdete nem határozható be pontosan - lassan
progreál
- a pszichiátriai anamnézis gyakran negatív
- a beteg csekély kognitív funkcióvesztésről
panaszodik
- titkolja képességsökkenését - bagatellizálja hibáit -
erőlködik
- a figyelem és a koncentráció rendszerint károsodott
- gyakori a közelítő, de hibás ("körülötte-mellette") válasz
- a memóriahiány kifejezettebb a közeli, mint a távoli
múltra vonatkozóan
- a viselkedés megfelel a kognitív károsodás
súlyosságának

Potenciálisan reverzibilis demenciák

Metabolikus	Máj-, vese-, pajzsmirigy- betegségek, elektrolit zavarok
Tumороk	Primer, szekunder tumorok, paraneopláziák
Nutrició	B1, B6, B12, folsav hiány
Infekciók	Szifilisz, HIV, Lyme- encephalitis
Autoimmun	SLE, vasculitisek
intoxikációk	Drog, nehézfém
Egyéb	fejtrauma Normotenzív hydrocephalus

LEÉPÜLÉSES KÓRKÉPEK PSZICHOPATOLÓGIAI ÉS NEUROLÓGIAI TÜNETEI

1. Kognitív tünetek:

- emlékeztet zavar
- végrehajtó működések zavarai
- afázia, apraxia, agnozia

2. Nem kognitív tünetek:

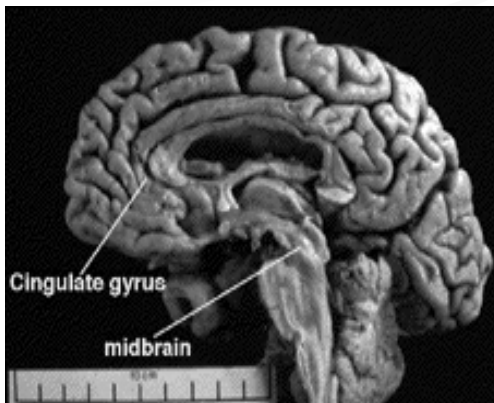
- affektív zavarok (depresszió, szorongás)
- hallucinációk, téveszmék
- agitáció, agresszivitás
- neurológiai tünetek (pl. járászavar, extrapyramidalis
tünetek)

- **1. Negatív v. kiesési tünetek (afázia, agnozia)**

- **2. Pozitív tünetek (téveszmék, hallucinációk)**

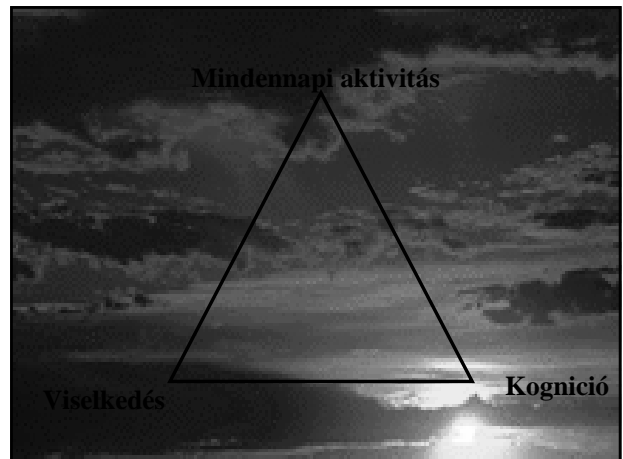
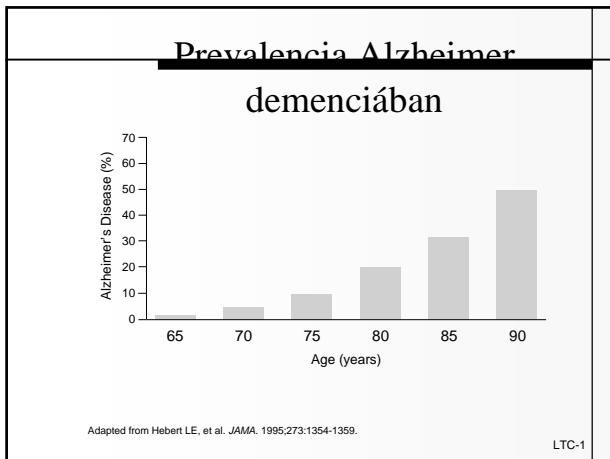
- **3. Liberációs tünetek (reflexek, gátlástalan
viselkedés)**

- **4. Dezintegrációs tünetek**



Dementiák epidemiológiája

- **65 év felettek: 5 % súlyos, 10-15 % enyhe
dementiában szenved**
- **80 év felettek: 20 % súlyosan demens**
- a 65 év felettek 10%, 85 év feletti
életkoruk közel 50% Alzheimer
- **USA: a demenciák 50 - 60 % Alzheimer**
- **Magyarország: 30 - 40 %**



A demenciák okai I.

Primer	Alzheimer kór, Lewy testes demencia, Pick betegség, Parkinson kór Frontális lebeny demencia,
Szekunder	Vaszkuláris demencia, Trauma, Tumor, Szubdurális hematóma, Normál nyomású hydrocephalus

Demenciák okai II.

Metabolikus és endokrin zavarok	Pajzsmirigy betegségek, Urémia-dialízis, anoxia, krónikus elektrolit zavarok, Wilson-kór
Hánybetegségek Fertőzések	B12, B6 (pellagra) Szifilisz, HIV, Creutzfeld-Jakob, stb.
Toxikus	Alkohol, gyógyszerek, drogok, nehézfémek, aluminium

- ### DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKA II.
- 1. *Age-associated memory impairment (AAMI, "korfüggő feledékenység")*
 - 2. *Enyhe neurokognitív zavar (DSM-IV)*
 - 3. *Delirium*
 - 4. *Depressziós pszseudodementia*

- ### KORFÜGGŐ MEMORIAROMLÁS
- 40 év körül kezdődik
 - nem progresszív jellegű
 - feledékenység az egyetlen tünet (mások nem észlelik)
 - nincs intellektuális hanyatlás
 - nincs olyan pszichiátriai tünet, ami a panaszokat megmagyarázná

TESZTVIZSGÁLATOK

1. Mini - Mental State Vizsgálat (MMSE)

- Kognitív funkciók Folstein -1975
- Max. 30 pont, 25-28 MCI, 15-24 enyhe, <10 súlyos
- Módosított MMSE: 100 pont

2. Óravezetési teszt

Shulman 1986, Kálmán 1995 Executív működések

3. Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS)

- ADAS cog: 0-70
- ADAS ncog: 0-50
- **Hachinski skála (vaszkularis és AD elkülönítése)**

Az Alzheimer kór diagnosztikus kritériumai

Lehetséges

A kórfolyás, tünettan AD-ra atipikus, de egyéb magyarázat nincs

Valószínű

Progresszív kognitív hanyatlás, agnózia, aphasia, apraxia, károsodott ADL, képalkotóval igazolt, pozitív családi anamnézis

Biztos

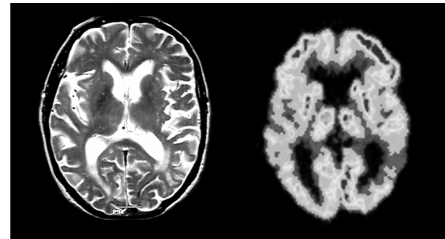
Ezeken túlmenően szövettani bizonyíték

Az AD stádiumai

1. Memória, személyiségváltozás, vizuo-spaciális készségek
2. Aphasia, apraxia, confusio, agitatio, insomnia
3. Inkontinencia, étkezési zavarok, motoros károsodás
4. Ágyhoz kötöttség, mutizmus, dysphagia, intercurrent fertőzések

A diagnózis utáni átlagos túlélési idő 8-10 év

Alzheimer betegség, kórpallotó eljárásokkal



Courtesy of Gary Small, MD, University of California, Los Angeles, Department of Psychiatry and Department of Molecular and Medical Pharmacology.

N/P-2

Összegezve a betegség kórfolyamatát

Alzheimer kór heterogén betegség
kockázati tényezői genetikus mutáció,
(preszenilin, APP)

- polymorfizmus (APOE)
- trauma, Down kór

Cholinerg deficit mechanizmusok fontos szerepe

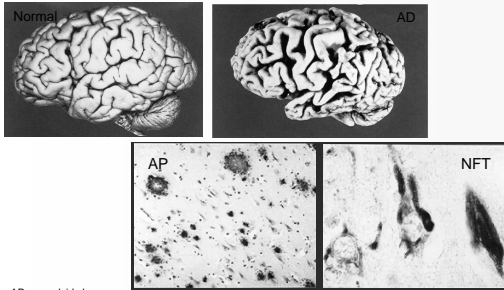
- mediáló tényezői közt oxidatív stressz, gyulladáshoz vezető folyamatok

Eredmény - neurofibrillum, plakk képződés, idegsejt-, szinapszispusztulás

Szövettani eltérések AD-ban

- Senilis plakkok (SP)
- Neurofibrilláris fonadék (NFT)
- neuropil fonalak
- microglia aktiváció
- Neuronok számának csökkenése
- szinapsziszám-csökkenés

Neuropatológiai eltérések Alzheimer betegségben



AP = amyloid plaques.
NFT = neurofibrillary tangles.
Courtesy of Albert Enz, PhD, Novartis Pharmaceuticals Corporation.

6

A szenilis plakkok fajtái

Diffúz	Nem demens idősokban is, kóros neuritek nélkül, nem-formált β -amiloid
Neuritikus	AD-ra jellegzetes, centrális β -amiloid köteg, synuclein, dystrophiás neuritek, tau, protein kináz, neurofilamentek, apoE, transzmitterek, receptorok stb. Astrocyta proliferáció és mikroglia veszik körül
Kiégett	Központi amiloid nyaláb, neuritek nélkül, reactiv astrocytosis

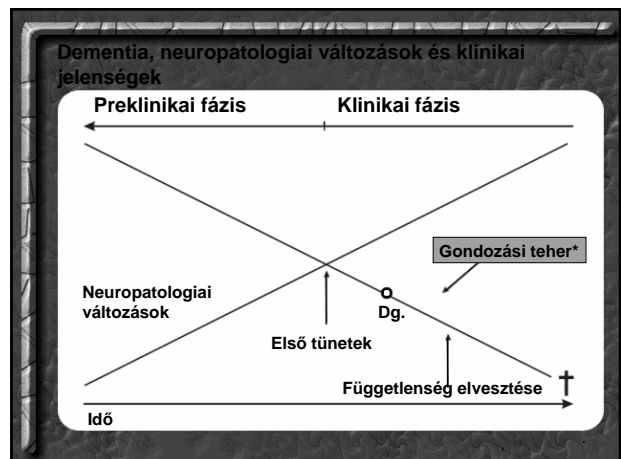
Neurofibrilláris fonadék (NFT)

- Nagy neuronok citoplazmájában lángszerű, v. gömbölyded páros, helikális filamenteket tartalmazó strukturák
- Kórosan foszforilált tau-fehérje, tubulinhez nem köt, mikrotubuláris rendszer károsodik
Toxikus - sejthalál
- De: boxolók encephalopathiájában ill. postencephalitises Parkinson kórban is előfordul

- **Sejtpusztulás:** neocortex, de hippocampus, dorsalis raphe mag, I. coeruleus stb
- **Szinapszisszám-csökkenés:** 30-40%-os, synaptophysin, spectrin (presynapticus markerek) 45%-os csökkenése.
 - Oka: neurotoxikus hatás (receptor), kóros axontranszport, neuronális plaszticitás csődje

Kórfolyamat mechanizmusai

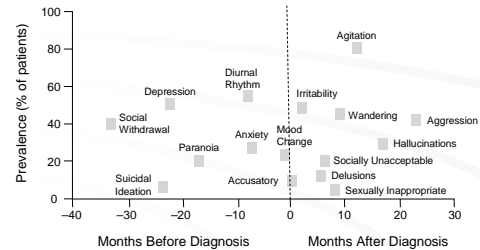
- Amyloid plakkok, aggregálódó béta amyloid protein, mely APP-ből kóros hasítással képződik
- Neurofibrilláris degeneráció (tau protein aggregáció)
- Acetilkinolin neurotranszmitter eltérések - a cholinerg deficit a károsodás egyik elfogadott alapja
- Apolipoprotein E (APOE) epsilon4 allél előfordulása rizikótényező
- Oxidatív mechanizmusok, szabadgyök képződés
- Gyulladásos, immunfolyamatok (mikroglia aktiváció)
- Ösztrogén (védő szerepe)
- Pszichoszociális folyamatok, edukáció



Psichiatriai szindrómák illetve tünetek gyakorisága Alzheimer betegségben

- Agitáció 80%
- Depresszió 40%
- Aggresszió 40%
- Pszichozis 33%

Viselkedési zavarok gyakorisága Alzheimer betegség progressziója során



Jost BC, Grossberg GT. J Am Geriatr Soc. 1996;44:1078-1081.

Az Alzheimer kórban szenvedő beteg családját érintő terhek

Objektív terhek: a gondozás mindennapos gyakorlati problémái (pl. folyamatos ápolás)

Szubjektív terhek: a gondozó emocionális reakciói (pl. kilátástalanság érzet, szorongás, depresszió)

Montgomery et al. 1985

Az AD etiopatogenezise

I. Epidemiológiai modell, rizikótényezők

Nagy valószínűségi III biztos

Életkor
Családi halmozódás
ApoE4 allél

Lehetséges

Magas anyai életkor születéskor
Női nem
Koponyatrauma
Pajzsmirigy betegség
Depresszió
Alacsony végzettség

Kérdéses
Vaszkuláris rizikófaktorok
Ívóvíz alumíniumtartalma
Alkohol
Stressz

Protektív tényezők
Magas végzettség
Dohányzás
Ösztrogének,
Gyulladáscsökkentők,
Vízajtók korábbi szedése

II. Genetikai modell

- 90% sporadikus
- 10% familiáris: korábban kezdődik
- többféle genetikai defektus - genetikailag is heterogén
- génmutációk ill. mitochondriális DNS mutációk

- **Amyloid prekursor protein (APP):** többféle mutáció, **21.kromoszóma**
- **Presenilinek (PS-1 és PS-2):** transzmembrán fehérjék az endoplazmás retikulumban és a Golgi apparátusban, caspace kóros hasítása révén apoptotikussá válnak, ill. az APP-hez kötődnek és a β -amyloid 42 mennyisége fokozódik **14.kromoszóma pontmutációi presenilin-1, 1.kromoszóma presenilin-2 mutációi**
- **Apolipoprotein E:** membrán foszfolipidekkel, koleszterinnel együtt komplexet képez. Lipid-homeosztázis, neuronális plaszticitás, β -AP szállítása
- Down syndroma, 21 kromoszóma triszómia, AD rizikó

III. Kóros fehérjeképződési modell

1. Amyloid kaszkád - béta amiloid

- Amiloid Prekursor Protein /APP/ kóros hasítása - kóros amiloid -
- Senilis plakk
- Senilis plakk + NFT (malignus fázis)

2. Tau fehérje hyperfoszforilációja

- neurofibrilláris degeneráció

IV. Transzmitter hipotézisek

- 1. Cholinerg hipotézis
- 2. A glutamát rendszer
- 3. A szerotonerg rendszer

1. Cholinerg rendszer

Ach és receptorai:

- nikotin** (ioncsatorna) affinitás alapján csoportosítják
- muszkarin** (G-protein) m1-5

preszinaptikus nikotinreceptorok:

- neurotranszmissziót modulálják (DA, NA, 5-HT, GABA, glutamat, cholinerg)
- axonnövekedés és szinapszisképződés (plaszticitás)
- **figyelem ébersége, tanulás, memória, kognitív folyamatok**
- **hangulat:** kolinerg/adrenerg egyensúly

A cholinerg teória

- Anticholinerg szer tanulási és memóriazavart okoz
- cholinergiás szer javítja a demenciát
- a cholinerg rendszerek károsodása arányos a demencia súlyosságával (postmortem vizsg.)
- ok / következmény?

Vaszkuláris demenciák

- Gyakorisága változó
 - USA, Ny-Európa: demenciák: 10-20%-a
 - 10-15 % AD-val szövődött esetek aránya
- Heterogén etiológia, patofiziológia
- Változatos klinikai megjelenés
- Prevenció jelentősége
- Terápiás lehetőségek

Vaszkuláris mechanizmus

- SPECT/PET: szimmetrikus parietalis zavar
- glucose hiányos sejtek: transzmitterhiány, NFT, SP
- Vaszkuláris és Alzheimer demencia kapcsolata:
 - sok a szövődményes eset
 - cerebrovaszkuláris betegség AD rizikóját növeli
 - közös patogenezis? (apoE4 érbetegségekben játszott szerep, fokozott renin-angiotenzin aktivitás mindkét esetben - érkárosodás - kaskád)

Farmakoterápia

pszichoterápiás vezetés

eset-menedzselés

A demenciák gyógyszeres kezelése

Kognitív	Tünetjavítás	Nootropikumok, AChEI Glutamat antagonista
	progressziólassítás	Antioxidánsok, MAO-B inhib. stb
Nem kognitív	Depresszió Szorongás Agitáció Paranoicitás Érzékszálódás	

Kognitív tünetjavítás, a nootropikumok

- Demens betegek figyelmi, kognitív, emlékezeti funkcióinak javítására adott szerek, de egyéb indikációjuk is lehet
- Farmakológiailag, neurokémiaailag heterogének
- Hatékonyságuk vita tárgya
- piracetam, vinpocetin, ginko biloba, meclofenoxat,
- nicergolin, cerebrolysin, propentofyllin, idebenon

Kolinerg transzmisszió fokozása

- Donezepil (Aricept): 1x5-10mg, szelektív, kevés mellékhatás, máj+vese kiválasztás
- Rivastigmin (Exelon): 2x3-6mg, vese
- Galantamin: AChEI mellett nikotinerg receptormodulációs hatása is van - preszinaptikus receptor szenzitizáció (ACh \uparrow), neurotroph hatás (glutamat \uparrow , Ca \uparrow), neuroprotektív hatás (β -amyloid okozta sejthalál)
- **metrifonát, tacrin**

Progressziólassítás

- E vitamin
- ösztrogén
- NSAID, COX gátlás
- selegilin
- BAP ellenanyag
- APP antagonisták
- Neo-trofin
- propentofyllin
- cerebrolysin
- Memantin /Ebixa/ NMDA receptor gátlás, glutamat transzmisszió helyreállítás
FDA regisztráció 2003
- AChEI + memantin, súlyos esetekben, (Farlow, 2003)

NEUROPROTECTIV STRATÉGIÁK ALZHEIMER-KÓRBAN

- gyökfogók és antioxidánsok: E-vitamin, idebenon stb.;
- MAO-B gátlók: selegilin, lazabemid;
- gyulladásgátlók: NSAID, prednisonon; COX₂-inhibitorok;
- oestrogen hormonok;
- nootropikumok

NEUROPROTECTIV STRATÉGIÁK KÖZELJÖVŐJE ALZHEIMER-KÓRBAN

- β , gamma szekretaz gátlók,
- tau hiperfoszforiláció gátlás
- neurotroph faktorok, például NGF;
- β -amyloid immunizáció, védőoltás (Betabloc);
- aggregációgátlás amyloid plaque-ban (Averback,98
- genetikai módszerek
- statinok: lovastatin és pravastatin, mint AD incidenciacsökkentők

Jain KK: MedLink-Neurobase CD (2000)

KOMORBID TÜNETEK, VISELKEDÉSZAVAR KEZELÉSE

- **Anxiolitikumok**
 - nagypotenciálú benzodiazepinek (alparazolam, clonazepam)
 - alacsony dózis - óvatos emelés - hozzászokás veszély
- **Altatók**
 - modern, nem benzodiazepin szerek (zopiclone, zolpidem)
- **Antidepresszív szerek** - SSRI, SNRI, RIMA, stb
- **Pszichotikus tünetek esetén - antipszichotikumok**
 - elsősorban atípusos szerek kis dózisban így kevés mellékhatás (D2 szelektív antagonisták tiapridal, risperidon, quetiapin) agitatio, agresszivitás esetén carbamazepin, valproat