

8 ALZHEIMEROVA NEMOC A JINÉ DEMENCE

Aleš Bartoš, Jan Roth

Klasifikace kognitivních syndromů ve stáří

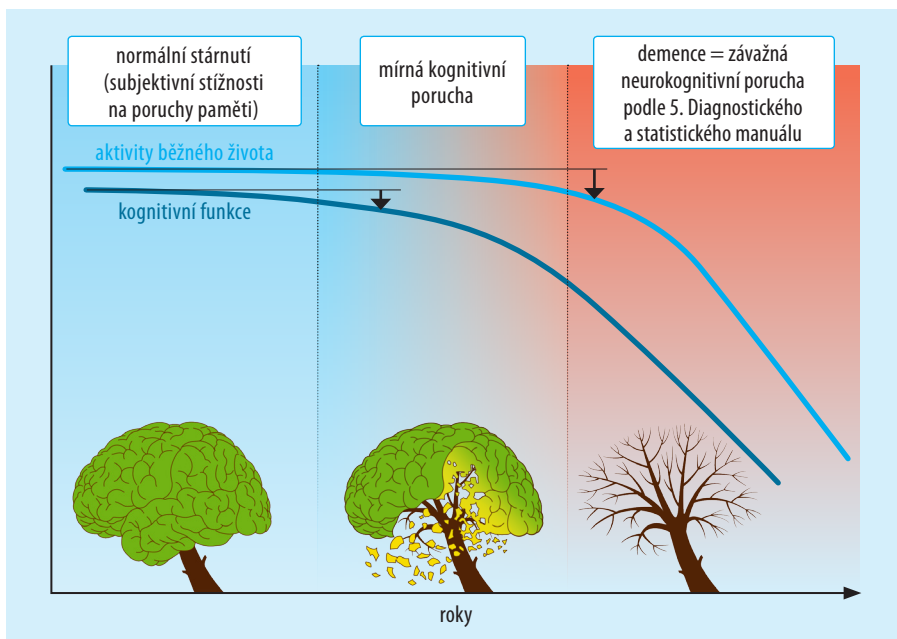
1. *Normální stárnutí kognitivních funkcí.* Mírný pokles kognitivních funkcí je přirozeným důsledkem stárnutí mozku. Může, ale nemusí být provázeno stížnostmi na poruchy paměti. Normální výsledky v testových metodách odpovídají věku a vzdělání.
2. *Subjektivní stížnost na poruchy paměti.* Jedinec si stěžuje na poruchy paměti, a přitom testové metody vykazují normální výsledky.
3. *Mírná kognitivní porucha* nebo také tzv. *mírná neurokognitivní porucha* podle 5. Diagnostického a statistického manuálu duševních poruch. Jedinec si sám stěžuje na poruchy paměti nebo jeho blízké osoby dokládají přítomnost poruchy paměti, která je objektivně prokazatelná testovými metodami. Přitom je osoba soběstačná a v běžném životě nemá větší potíže.
4. *Demence* nebo také tzv. *závažná neurokognitivní porucha* podle 5. Diagnostického a statistického manuálu duševních poruch. Pokles paměťových a dalších kognitivních funkcí z předchozí úrovně znemožňuje samostatné vykonávání běžných činností. Nezbytnou podmínkou použití termínu demence je ztráta soběstačnosti. Běžné činnosti provádí pacient nejdříve sám s potížemi, potom potřebuje pomoc druhého a nakonec je za něj vykonává druhá osoba, na níž se stává postupně plně závislý. Kromě toho se u demence setkáváme s poruchami nálady (deprese nebo euforie) a poruchami chování. Prevalence demence je cca 1 %, nad 65 let již 5 %, nad 80 let až 30 %.

Obrázek 8.1 graficky znázorňuje kognitivní syndromy ve stáří a jejich rozdíly. Příčiny těchto syndromů jsou různé – normální stárnutí, smíšené neurodegenerativní poruchy, Alzheimerova nemoc, deprese, úzkost, vaskulární příčiny aj.

Demence jsou významné také tím, že tvoří čtvrtou nejnákladnější finanční položku u neuropsychiatrických onemocnění v ČR po cévních mozkových příhodách, afektivních poruchách a psychózách.

Přehled nejčastějších příčin kognitivních poruch

Alzheimerova nemoc se dosud pokládá za častou příčinu kognitivních poruch ve vyšším věku. Její výskyt se podílí na demencích asi z 50–60 %. Je často sdružena s dalšími patologickými změnami mozku. V posledních letech se však prosazuje názor, že nejčastější příčinou demencí je kombinace a překryv více neurodegenerativních změn mozku. Vzácnější je vaskulární demence (10–15 %). Demence je také součástí některých dalších méně častých neurodegenerativních onemocnění



Obr. 8.1 Kognitivní syndromy ve stáří a jejich rozdíly

(frontotemporální lobární degenerace, multisystémová atrofie, amyotrofická laterální skleróza apod. – viz níže), které mají rovněž příznaky postižení dalších systémů (např. hybných). Ze zkušeností klinicko-patologických korelací mezi sledovanými pacienty ve Fakultní nemocnici Královské Vinohrady a jejich pitevními diagnózami z Fakultní Thomayerovy nemocnice vyplynulo, že nejčastější příčinou demence byla kombinace neuropatologických změn při Alzheimerově nemoci a frontotemporální lobární degeneraci.

Demence může provázet i jiná onemocnění mozku, například normotenzní hydrocefalus, alkoholismus, otravu těžkými kovy či oxidem uhelnatým, karencí stavů (deficit vitamínu B_{12}), neurosyfilis či prionová onemocnění. Degenerativní onemocnění, u nichž není demence hlavním projevem, jsou zařazena do kapitoly 11.

Nejdříve je třeba identifikovat potenciálně léčitelné kognitivní poruchy, které tvoří sice malé procento případů, ale jsou významné možností kauzální léčby. Mezi tyto sekundární kognitivní poruchy řadíme:

- mozkové nádory
- chronický subdurální hematom
- normotenzní hydrocefalus
- léky navozené: benzodiazepiny, anticholinergika
- metabolické: iontová dysbalance, hypotyreóza, deficit vitamínu B_1 (Wernickeův-Korsakovův syndrom)

- anemie
- deprese (depresivní pseudodemence)

Primárně degenerativní choroby:

- smíšená neurodegenerativní onemocnění mozku
- Alzheimerova nemoc
- frontotemporální lobární degenerace
- nemoc s Lewyho tělísky
- progresivní supranukleární obrna
- kortikobazální degenerace
- limbická encefalopatie s proteinem TDP-43 vázaná na věk
- primární tauopatie vázaná na věk

Další sekundární demence s malým nebo žádným léčebným ovlivněním:

- vaskulární a hypoxemické – vaskulární demence, demence po iktu, lakunární a postanoxické demence
- posttraumatické – např. po kontuzi mozku
- tumory mozku
- zánětlivé příčiny – stavy po herpetické encefalitidě, AIDS
- prionová onemocnění – Creutzfeldtova-Jakobova nemoc
- endokrinní, metabolické a toxické příčiny – renální insuficience, hepatální encefalopatie, abúzus alkoholu, otrava CO, těžké kovy, psychofarmaka, cytostatika

Příčin kognitivních poruch je mnoho a mohou se kombinovat; k jejich identifikaci je potřeba komplexní vyšetřování. Nejdříve je nutné prokázat kognitivní poruchu anamnézou a kognitivním testem. V případě nálezu kognitivní poruchy se provádí zobrazení mozku pomocí CT nebo MR mozku a laboratorní vyšetření krve (krevní obraz, sodík, draslík, chloridy, vápník, glukóza, urea, kreatinin, ALT, AST, GMT, ALP, celkový cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglyceridy, vitamin B₁₂, TSH). Abnormální nálezy mohou zhoršovat kognitivní výkonnost. Lipidové poruchy jsou cévními rizikovými faktory.

Testy pro vyšetřování kognitivních funkcí v běžné praxi

Aby bylo možné zahájit správnou léčbu, je třeba kognitivní poruchu včas rozpoznat. To je časově i znalostně náročný úkol. K rychlé detekci časných kognitivních poruch v běžné ordinaci lékaře je možné použít původní české nebo zahraniční testy, které jsou buď placené, nebo zdarma.

■ Velmi krátké testy do 4 minut

K detekci mírné kognitivní poruchy nebo mírné demence doporučujeme unikátní rychlý test *Amnesia Light and Brief Assessment (ALBA)* nebo test písemného *Pojmenování obrázků a jejich vybavení (POBAV)*. Ve stadiu rozvinuté demence s jasnou nesoběstačností jsou tyto testy většinou už natolik náročné, že v testu ALBA pacienti mají nulové skóry. V tomto stadiu stále měří test POBAV. Vhodnějším se však jeví posouzení podle nesoběstačnosti než podle kognitivních testů. Pacienti mohou přijít

Rychlý test ALBA

standardní první verze

Jméno a příjmení: _____ Ročník: _____ Datum: _____

Soustředte se také na chování a slovní komentáře pacienta během testování.
Sluch můžete před testováním vyzkoušet opakováním čísel 941-726-583 nahlas a šeptem.

1A. TEST VĚTY (VĚTEST) – OPAKOVÁNÍ

Administrace: Větu čtete nepřerušovaně rychlostí přibližně 1 slovo za 1s. Vyšetřovaná osoba si nesmí nahlas opakovat větu současně s testujícím. Po vyslovení věty (žádná slova neopakujete) ji vyšetřovaná osoba zopakuje. Správně zopakovaná slova запиšte jako „1“ nebo „√“ do prvního řádku „Opakování“.

INSTRUKCE: „Nyní Vám řeknu jednu krátkou větu pouze jedenkrát. Snažte se ji zapamatovat. Já se na ni za chvíli znovu zeptám. Zapamatujte si a zopakujte přesně tuto větu...“ (Kratičká pauza) Po vyslovení věty: „Teď Vy.“

Věta ALBA 1:	Babí	léto	začíná	prvními	ranními	mrazíky	Počet správných slov
OPAKOVÁNÍ (0/1)	0	0	1	0	0	1	2 / 6
VYBAVENÍ (0/1)	0	1	1	0	0	0	BODY 2 / 6

Norma pro vybavení věty: 3 – 6 správně vybavených slov věty

Možnost zápisu špatně vybavené věty: *jarní léto začíná na podzim*

Hodnocení: Pokud použije špatné slovo při opakování a stejné slovo při vybavení (např. jarními), počítejte jako chybu. Jako správně vybavené slovo uznáváme takové slovo, které je zcela shodné a současně ve správném pádu. Nelze uznat např. „začínají první ranní“, „první mrazíky začínají“.

Za správně zopakované nebo vybavené slovo udělte 1 bod. Maximum je 6 bodů za 6 správných slov.

2. TEST GEST (TEGEST)

INSTRUKCE: „Teď mi budete předvádět šest gest, jakousi pantomimu, která se bude týkat ruky nebo hlavy. Předvedte mi, jak...“

Gesta ALBA 1:	jíte lžící	se hladíte po tváři	tele- fonujete	si nasadíte brýle	přičichnete ke květině	se díváte dalekohledem	Počet správných gest
PŘEDVEDENÍ (✓ / ✗)	1	2	3	4	5	6	5 / 6
VYBAVENÍ (0/1)	—	na tvář	—	—	bylka vnitř	dalekohled	jiná gesta čárkou zde: 11
bez časového limitu	—	3	—	—	1	2	BODY 3 / 6

přes rukou, něco svednu

Norma pro vybavení gest: 3 – 6 správně vybavených gest

Hodnocení: Za každé správně předvedené nebo vybavené gesto přidělíte 1 bod. Pro udělení bodu stačí BUĎ správně předvést NEBO správně popsat gesta. Maximum je 6 bodů za 6 správných gest.

1B. TEST VĚTY (VĚTEST) – VYBAVENÍ

INSTRUKCE: „Nyní mi znovu řekněte větu, kterou jsme se spolu učili na začátku.“

Administrace: Vyhodnocení запиšte do druhého řádku „Vybavení“ věty.

Norma skóru ALBA pro součet výsledků z obou testů je 6-12 bodů (tedy alespoň 50 % maxima), mírná porucha je 4-5 bodů a závažná porucha 0-3 body

POČET BODŮ	5	/12
CELKEM		

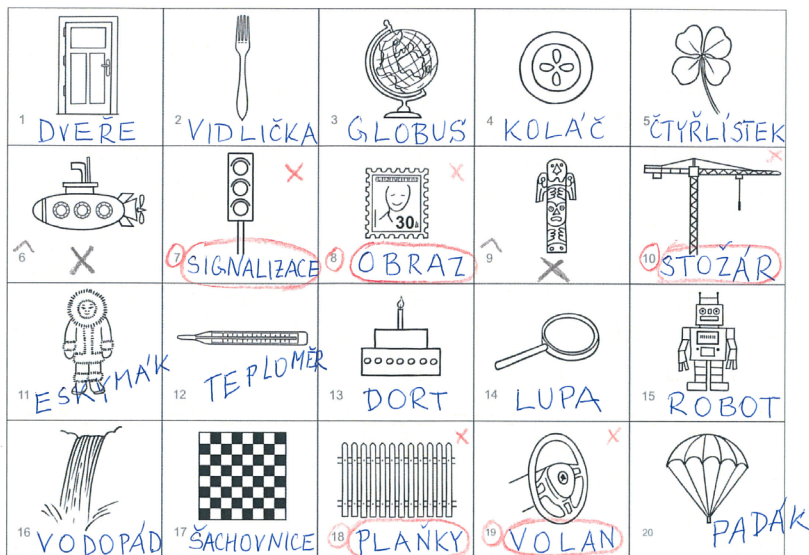


prof. Bartoš ©, záznamový arch k ALBA 1, 31.1.2021, ke stažení na www.abadeco.cz

Obr. 8.2 Vyhodnocený záznamový arch testu ALBA k časné detekci počínající kognitivní poruchy a zahájení adekvátní léčby

Test POBAV

náročnější verze 1



Zde přeložte na polovinu

Pořadí	Název obrázku ↓	Číslo obř.	Pořadí	Název obrázku ↓	Číslo obř.
1	DVEŘE	1	9		
2	ČTYŘLÍSTEK	5	10		
3	SVĚTLO	K	11		
4	TOTEM	9	12		
5	JEŘÁB	10	13		
6	OVCE	K	14		
7	DORT	13	15		
8	ČTYŘLÍSTEKOP	16			

Příjmení a jméno:

Ročník: Dnešní datum:

Pokud používá brýle na čtení, ať si je nasadí.

Vyšetření zraku – přečíst znaky: C 5 H 3

Postup pojmenování: 1-systematický, 2-chaotický

1. Pojmenované (zapište počet obrázků):

A) mezi chyby počítáme: špatný, zkomolený nebo vicslovný název bez očekávaného slova (např. okno, štětec, zeměkoule, knoflík, květ, semafor, vzducholod, socha, eskimo, splav, šachy, radiátor)
B) jako správně počítáme: pokud obsahuje očekávané slovo (např. dort se svíčkou)

Další pravidla hodnocení jsou v návodu.

• chybně: 5 • vůbec: 2

počet CHYB v pojmenování celkem:

norma: 0–1 chyb

7

2. Vybavené celkem: 8

A) ponechává se:

- pojmenovaný špatně a vybavený stejně nebo správně (např. stožár – stožár nebo stožár – jeřáb)
- nepojmenovaný a přesto vybavený (např. 0 – jeřáb)

B) odečítá se:

- neexistující (konfabulace): 2
- opakující se (počítá se jako jeden): 1

počet SPRÁVNĚ vybavených obrázků (po odečtu chyb):

norma: 6 a více obrázků

5

Rozdíl SPRÁVNĚ vybavené – CHYBY

v pojmenování = skóre Vypoč = 5 - 7 = -2



prof. Bartoš ©, záznamový arch k náročnějšímu POBAV 1, 2.2.2021 www.abadecco.cz

Obr. 8.3 Vyhodnocení záznamový arch testu POBAV k časné detekci počínající kognitivní poruchy a zahájení adekvátní léčby

do ordinací s výsledky obou testů, protože je používají lékárníci při vyšetřování paměti u starších osob v lékárnách po celé ČR.

Největší výhodou inovativního a původního českého testu *ALBA* je to, že k němu nejsou potřeba žádné pomůcky a dá se vyšetřit z paměti. Navíc přitom trvá pouze 2–3 minuty. Zkouška je zaměřena na krátkodobou slovní a epizodickou paměť, ale postihuje i jiné kognitivní funkce (řeč, praxi, pozornost). Test *ALBA* je uznán jako certifikovaná metodika Ministerstvem zdravotnictví ČR od roku 2024. Ukázka struktury a vyplněného testu *ALBA* je na obrázku 8.2.

Další inovativní a původní český test se zkratkou *POBAV* trvá pouze 3–4 minuty, během kterých pacient samostatně vykonává pokyny administrátora. Jeho předností je současné vyšetření dlouhodobé sémantické a krátkodobé paměti a psané řeči. Test *POBAV* je uznán jako certifikovaná metodika Ministerstvem zdravotnictví ČR od roku 2017. Ukázka struktury a vyplněného testu *POBAV* je na obrázku 8.3.

Dalším vhodným testem je *slovní produkce zvířat nebo ovoce* za 0,5 nebo 1 minutu. Tímto náročným úkolem je možné se v krátkém čase dozvědět více o psychomotorickém tempu, řečových, exekutivních a sémantických funkcích.

Všechny tyto zkoušky jsou určeny k detekci časných kognitivních poruch pro klinickou praxi. Jsou krátké a snadno proveditelné pro administrátora, a přitom náročné pro testovanou osobu díky nápaditým konstrukcím testů. Navíc jsou zábavné pro vyšetřované osoby. Mohou být využity různými specialisty.

Test kreslení hodin umožňuje rychle posoudit více kognitivních funkcí kromě krátkodobé paměti, a proto tento test bývá normální v časných stádiích Alzheimerovy nemoci. Je výhodný u podezření na nemoc s Lewyho tělísky nebo u rozvinutých demencí, protože ho provádí pacient sám. Výsledek je možné rychle kvantifikovat podle jednoduchého skórování *BaJa* na pětibodové škále, kterou lze udělat i z paměti. Toto hodnocení dává větší váhu tomu, jak jsou znázorněny ručičky. Test *Mini-Cog* je rozšířen o učení tří slov před testem kreslení hodin a jejich vybavení po něm.

Všechny výše popsané testy jsou k dispozici zdarma. Podrobnější informace o testech a návody k jejich správnému provádění a vyhodnocování jsou v původních publikacích a na internetových stránkách www.abadeco.cz. Na nich jsou záznamové formuláře a další materiály ke stažení volně a zdarma. Je zde možné shlédnout mnoho volně dostupných videí, jak správně vyšetřovat a hodnotit výkony v testech *ALBA* a *POBAV*. K těmto testům také existují trhací bloky, které distribuuje firma Schwabe.

■ Delší testy 5–30 minut

Bohužel některé zahraniční testy s českými verzemi jsou chráněny autorskými právy, jsou placené nebo vyžadují zpoplatněnou certifikaci k používání daného testu (*Mini-Mental State Examination* – *MMSE*, *Montrealský kognitivní test* – *MoCA*), nebo se již nemají používat (*Addenbrookský kognitivní test* – *ACE*, revidovaná verze) kvůli obsahujícímu *MMSE*, což je opět v konfliktu s autorskými právy.

Pomocí testu *MMSE* je možné vyšetřit mnoho různých kognitivních funkcí s kvantifikací od 0–30 bodů během 5–10 minut. Test *MMSE* přestal být povinnou podmínkou pojištění pro předpis kognitiv v ČR od 2025. Test *MMSE* je možno zakoupit na <https://www.parinc.com/Products/Pkey/237> podle počtu vyšetřených pacientů

(aktuálně asi 2 USD za 1 použití). Test obsahuje jednoduché úkoly, takže nezachytí časná stadia kognitivních poruch. Obecným hraničním skórem podle rozsáhlé české normativní studie je 27 bodů a nikoli 24 bodů, jak se traduje.

Test ACE-III-CZ ve své třetí verzi již neobsahuje MMSE a detailně postihuje pět hlavních kognitivních domén: pozornost, paměť, slovní produkce, jazyk a zrakově-prostorové schopnosti. Předností testu je určení kognitivního profilu a také jeho použití zdarma. Kognitivní výkony lze kvantifikovat v rozsahu 0–100 bodů. Nevýhodou je dlouhé trvání, průměrně 20 minut, u více postižených až 45 minut. Česká verze je k dispozici od roku 2024, ale chybějí normy testu.

Test MoCA obsahuje náročnější zkoušky k detekci mírné kognitivní poruchy s rozsahem výkonů mezi 0 a 30 body. Před používáním je povinné úspěšné absolvování oficiálního školení, které je pro některé uživatele placené. Obecným hraničním skórem podle rozsáhlé české normativní studie je 24 bodů a nikoli 26 bodů, jak vyšlo v originální studii.

Testování může být doplněno vyplňováním Dotazníku funkčního stavu – FAQ-CZ, k dispozici ke stažení na stránkách www.abadeco.cz. V něm se může doprovázející osoba snadno a rychle vyjádřit o míře nesoběstačnosti.

8.1 ALZHEIMEROVA NEMOC

KLINICKÉ REPETITORIUM

- **Definice** Alzheimerova nemoc (AN) je chronické neurodegenerativní onemocnění mozku s plíživým začátkem a s plynulým zhoršováním paměti a dalších kognitivních funkcí, vedoucí nakonec k narušení pracovních nebo sociálních aktivit.
- **Epidemiologie** Je sedmou příčinou smrti osob všech věkových kategorií a pátou nejčastější příčinou úmrtí u jedinců starších 65 let. S postupným prodlužováním délky života narůstá počet pacientů s AN. Skutečný počet pacientů s AN v ČR není znám. Pokud se vezme 60% zastoupení ze všech 163 tisíc odhadovaných pacientů s demencí, pak by v ČR bylo asi 100 000 pacientů s AN. Léčena je méně než čtvrtina pacientů. Ve věkové skupině 70–74 let jsou 2–4 % pacientů s AN a každých dalších 5 let se prevalence zdvojnásobuje.
- **Rizikové faktory, význam genetiky, příčiny zhoršování** Mezi nejdůležitější rizikové faktory patří ženské pohlaví, pozitivní rodinná anamnéza, cévní rizikové faktory (stavy po infarktu myokardu), vysoký krevní tlak, cukrovka, deprese, nedostatek pohybu nebo nedostatek duševní činnosti, opakovaná traumata, genetické faktory (přítomnost alely E4 pro apolipoprotein) a nižší vzdělání. Jedná se o sporadické onemocnění. Jen výjimečně je podmíněno geneticky. Většina mutací je v genech se zkratkami APP, PSEN 1 a 2. Zhoršování nastává v důsledku postupujícího úbytku neuronů a jejich spojů.
- **Etiologie a patogenetické mechanismy** Jasná příčina není známa. Alzheimerova nemoc se řadí mezi vícečetné proteinopatie a podílí se na ní řada změn mozku. Typickým histopatologickým nálezem na mozku jsou neurofibrilární klubíčka složená z hyperfosforylovaného tau proteinu a senilní plaky složené z amyloidu beta. Tyto klasické změny mohou být doprovázeny sdruženými patologiemi. Jedná se o vaskulární léze, amyloidní angiopatii, poruchy v proteinu TDP-43 a Lewyho tělíska. Z léčebného hlediska je významné postižení dvou neurotransmiterových systémů. Na poruchách paměti se podílí **acetylcholinergní systém**, jehož deficit je přítomen již v časných stádiích AN. Druhým postiženým

systémem je **glutamátergní systém**, který je naopak hyperstimulován. Nadměrné uvolňování excitačních aminokyselin (především glutamátu) stimuluje receptory NMDA s dvojnásobným nepříznivým účinkem. Oproti fyziologickému stavu se zvýší šum pozadí na postsynaptickém neuronu v klidovém stavu. Když přijde od presynaptického neuronu nový podnět, není správně identifikován a tento signál zaniká ve zvýšeném šumu. Zároveň kalcium vstupuje do neuronů ve zvýšené míře, takže dojde k aktivaci enzymů a apoptóze (programované buněčné smrti) se zánikem neuronů (excitotoxicita vedoucí k neurodegeneraci).

- **Klinický obraz** Mozkové změny vedou k charakteristickým třem okruhům potíží, které je možné si dobře pamatovat podle mnemotechnické pomůcky počátečních písmen konceptu „ABC“ anglických termínů: A – activities of daily living (soběstačnost), B – behavioral and psychological symptoms of dementia (neuropsychiatrické příznaky – poruchy chování a nálady), C – cognition (kognitivní funkce). Typická AN má několik charakteristických rysů: 1. plíživý začátek, 2. vytrvale progresivní průběh a 3. dominující poruchu paměti. Ze všech kognitivních funkcí (C) je nejdříve a nejvíce postižena krátkodobá epizodická paměť na nedávné zážitky z vlastního života (např. zda si už vzal léky). V průběhu se objevují v různé míře a kombinaci deficity v dalších kognitivních funkcích: sémantická paměť na fakta, exekutivní funkce (plánování a organizování), jazykové a zrakově-prostorové schopnosti. Postupně upadá i soběstačnost (A). Nejdříve pacient nezvládá tzv. instrumentální činnosti běžného života (telefonování, zacházení s financemi, užívání léků, cestování aj.). Později jsou postiženy i základní úkony (oblékání, hygiena, příjem potravy a tekutin aj.). Pravidelnou součástí klinického obrazu jsou neuropsychiatrické příznaky (B) – apatie, agitovanost, agresivita, halucinace, bludy, deprese apod.
- **Diagnostika** V běžné praxi jsou kognitivní deficity rychle zjistitelné do pěti minut pomocí testů ALBA, POBAV, testem slovní produkce zvířat nebo testem kreslení hodin. Alzheimerova nemoc začíná neurobiologickými změnami mozku pravděpodobně 10–20 let předtím, než propuknou příznaky demence. Protože existují metody k jejich zjišťování, staly se východiskem pro časnou diagnostiku ve výzkumu a hledání účinné léčby AN. V diagnostice Alzheimerovy nemoci se stále více uplatňuje vyšetřování neurobiologických ukazatelů nemoci. Diagnostická výzkumná kritéria z roku 2018 akcentují klasifikaci se zkratkou ATN (z počátečních písmen hlavních rysů nemoci amyloid – tau – neurodegenerace). Vynechávají klinický obraz a jsou založena pouze na neurobiologických ukazatelích AN, ať už na pomocných vyšetřovacích metodách, nebo postmortálně. Na americkém kontinentu se akcentuje význam patologie beta-amyloidu pro diagnózu AN pomocí amyloidní PET mozku nebo snížené koncentrace beta-amyloidu v mozkomíšním moku. Amyloidní PET mozku v ČR může indikovat neurolog specializovaného centra se zkušeností s biomarkery a diagnostikou kognitivních poruch a demencí zajišťující superkonziliární činnost pro komplikované případy a atypické formy demencí u složitých nebo mladších pacientů s kognitivními poruchami při splnění určitých kritérií. Patologie tau se dá prokázat buď zvýšenou koncentrací fosforylovaného tau proteinu v mozkomíšním moku, nebo zobrazením na speciálním tau PET mozku, který zatím není v ČR dostupný. Neurodegenerace a poškození neuronů se považují za nespecifické, a tedy za nejméně důležité. Vypovídá o nich mediotemporální atrofie především hippocampu na CT nebo MR mozku, temporo-parietální hypometabolismus na FDG-PET mozku nebo zvýšené koncentrace celkového tau proteinu v mozkomíšním moku. V ČR se také používá průkaz temporo-parietální hypoperfuze na SPECT mozku, který je snadno dostupný na odděleních nukleární medicíny. Je třeba zdůraznit, že poslední kritéria ATN slouží pro výzkumné, nikoli klinické účely, i když se podobný trend dá očekávat i v klinické diagnostice. Poměrně velké naděje jsou vkládány do sérových koncentrací tau proteinu fosforylovaných ve specifických pozicích (p-tau 217), které se vyskytovaly u osob, jejichž mozky vykazovaly patologii AN. Pro klinické účely toto vyšetření zatím není dostupné. Neurobiologické změny probíhají mnoho let před diagnózou AN v určitém pořadí. Jako první se snižuje koncentrace beta-amyloidu 42 v mozkomíšním moku (asi 18 let před diagnózou). Později se zvyšuje koncentrace fosforylovaného tau proteinu 181 (11 let), celkového tau proteinu (10 let), lehkých řetězců neurofilament (9 let) a nakonec přítomnost

atrofie hippocampu (8 let). Nejpozději se začne projevovat kognitivní pokles (6 let). V jiné studii byly neurobiologické změny detekovány 15–19 let před odhadovaným nástupem symptomů pro poměr mozkomíšních nebo sérových beta-amyloidů 42/40, plasmatický tau proteinu p-tau 217 a amyloidní PET mozku, 12–14 let před odhadovaným nástupem příznaků pro plasmatický fosforylovaný tau protein p-tau 217 a lehký řetězec neurofilament, mozkomíšní neurogranin, GFAP, proteiny SNAP-25 a sTREM2 a 7–9 let před odhadovaným nástupem příznaků pro mozkomíšní fosforylovaný tau protein p-tau 205 a protein YKL-40, objemy hippocampu a kognitivní skóry.

- **Diferenciální diagnostika** Časná diagnostika je obtížná proti normálnímu stárnutí. Pokles paměťových nebo dalších kognitivních funkcí může být ovlivněn nebo způsoben řadou faktorů, aniž by se jednalo o konkrétní onemocnění (věk, vzdělání, aktuální psychický stav, spánkové poruchy, rentové tendence, malá motivace, spolupřítomnost deprese apod.). Důležitým stavem je mírná kognitivní porucha. Při ní se neobejdeme bez neurobiologických ukazatelů AN na pomocných vyšetřovacích metodách, které odlišují AN jako podklad mírné kognitivní poruchy od jiných příčin. Je třeba odlišit jiné formy demence, u nichž není léčba kognitivity hrazena nebo není indikována. Jde např. o vaskulární demenci nebo příznaky demence u jiných primárních degenerativních onemocnění (frontotemporální demence, kortikobazální degenerace apod.). Dále je nutné odlišit depresi (depresivní pseudodemence), která se může manifestovat jako kognitivní porucha nebo ji zhoršovat. Diagnostika je obtížná zejména proto, že depresivní ladění a apatie se rovněž vyskytují u demence. Dalším stavem, který může připomínat demenci, je delirium. Příznaky se vyvíjejí velmi rychle, s měnlivou intenzitou, a bývá přítomen psychomotorický neklid a poruchy spánku a bdělosti.
- **Prognóza** Jde o nevyléčitelné onemocnění. Zhoršuje kvalitu života nejen samotnému pacientovi, ale i jeho nejbližším osobám. Délka onemocnění závisí na mnoha faktorech (nemožnost určit přesný začátek onemocnění, erudice lékaře ve správné diagnostice, použitá kritéria AN, neuropatologický podklad, premorbidní kognitivní rezerva, komorbidita aj.). Obvykle trvá 3–10 let, nejčastěji kolem 5 let.

KLASIFIKACE

Přelomová kritéria v roce 2007 přinesla hlavní změnu z pouhé klinické definice AN na kombinaci klinického obrazu podpořeného neurobiologickými ukazateli. Od té doby vycházejí stále nová a měnící se kritéria průměrně každé čtyři roky. To dokládá, že ani v moderní době za použití složitých metodik není jasné, co to vlastně Alzheimerova nemoc je. Proto i poslední kritéria z roku 2024 jsou určitým dalším vývojovým stupněm, jak definovat AN. Detaily těchto kritérií přesahují rámec tohoto textu. Zde jsou popsány hlavní principy kritérií. U řady nemocí jsou jejich standardní definicí doprovodné biologické změny, které předchází rozvoji příznaků (např. v onkologii). AN je definována jako biologický proces, který je první detekovatelný pomocí abnormálních ukazatelů, které odrážejí neuropatologické změny (beta-amyloidní plaky a tau neurofibrilární klubíčka), když jedinec nemá žádné příznaky. Onemocnění progreduje biologicky během preklinického období. Při dosažení dostatečné patologické nálože se objevují příznaky, které se pak zhoršují. Celý průběh onemocnění může trvat v rozpětí až 30 let.

Za klíčové ukazatele se považuje amyloidní PET mozku nebo snížené hladiny beta-amyloidu v mozkomíšním moku. Jako doplňující ukazatel se považují pozitivní nálezy na tau PET mozku (nedostupný v ČR) nebo změněné hladiny fosforylovaných forem tau proteinu v biologických tekutinách. Mezi doprovázející ukazatele

nespecifické pro AN řadíme atrofie na CT/MR mozku a změněné koncentrace lehkých řetězců neurofilament nebo gliálního fibrilárního kyselého proteinu (GFAP). S AN se mohou družít další patologie, jako vaskulární nebo přítomnost alfa-synukleinu.

LÉČBA

Cíle léčby

1. Zpomalit průběh onemocnění
2. Stabilizovat nebo brzdít pokles paměťových funkcí a dalších kognitivních schopností co nejvíce a co nejdéle
3. Snížit výskyt poruch chování a nálady
4. Prodloužit soběstačnost pacienta co nejdéle
5. Méně zatížit pečující osoby
6. Setrvat delší dobu v domácím prostředí, oddálit nejzávažnější stadia onemocnění s umístěním pacienta do ústavní péče

Léky ovlivňující příznivě kognitivní funkce, poruchy chování a vnímání a aktivity běžného života se označují jako tzv. *kognitiva*.

PAMATUJ

Časně nasazená léčba do účinných dávek umožňuje zachovat co nejdéle paměťové funkce a soběstačnost.

Výjimečně se můžeme po zahájení léčby setkat s určitým zlepšením na přechodnou dobu. Smyslem je spíše zpomalovat nezvratnou progresi. Za úspěch lze tedy považovat, pokud se kognitivní funkce od posledního vyšetření nezhoršily. Existují i určitá období, kdy jsou kognitivní funkce po delší dobu léčby stacionární. Bývá to zejména v počínajících stádiích. Proto má tak velký význam časná diagnostika.

Strategie léčby

Komplexní péče o pacienta s AN zahrnuje řadu přístupů:

- *Zdravý životní styl.* Je užitečné působit na ovlivnitelné rizikové faktory, které se podílejí na zhoršování onemocnění. Dostatečná fyzická a duševní aktivita pomáhá zachovat ztrácející se kognitivní schopnosti. Pečlivé ovlivňování cévních rizikových faktorů je shodné jako v ostatních oborech medicíny (hypertenze, cukrovka, hyperlipidemie, kouření, ischemická choroba srdeční, sekundární prevence po iktu nebo infarktu myokardu apod.). Například správná kompenzace krevního tlaku (ani hypotenze, ani hypertenze) může přinést pacientovi podstatný užitek pro udržení kognitivních funkcí.
- Význam má dostatečně pestrá *strava, nejlépe středomořského charakteru*. Důraz se klade na *výživu* bohatou na důležité faktory metabolismu mozku (omega-3-nenasycené mastné kyseliny, vitamin B₁, B₁₂, foláty, vitamin E aj.).

- Dobrou funkci paměti zajišťuje dostatečný *spánek*.
- Je třeba cíleně pátrat po infektech a důsledně je léčit, zejména v oblasti močového a plicního traktu. Jakákoli *infekce* může výrazně zhoršovat kognitivní výkonnost.
- Zvýšenou pozornost je třeba věnovat detailnímu přehledu aktuálně užívaných *léků*. Odhalení nevhodných léků a jejich úprava či vysazení může být jednoduchým opatřením, které má pozitivní dopad na pacienta a jeho blízké.
- Důležitou součástí léčebných opatření jsou *duševní a fyzická aktivita a kognitivní trénink*.
- Dalším přístupem bez použití farmak je *psychosociální intervence*. Patří do ní reminiscenční léčba (posilování vzpomínek z minulosti pacienta), validace (přijetí tématu pacienta a práce s ním), muzikoterapie, taneční a pohybová terapie aj.
- *Farmakoterapie* je zaměřena na paměť a kognitivní funkce a také na neuropsychiatrické příznaky. Důkazy pro účinnost v léčbě AN byly podány pro dvě skupiny kognitiv:

~ *inhibitory acetylcholinesterázy (AChE)*

~ *nekompetitivní antagonisté NMDA (N-methyl-D-aspartát) receptorů*

Oba léčebné přístupy jsou založeny na známých patogenetických mechanismech obvyklých u AN. K léčbě neuropsychiatrických příznaků lze využít také jiných psychofarmak, především ze skupiny *antipsychotik a antidepresiv*.

- Za příznivý léčebný efekt lze považovat udržení dosavadního stavu nebo zpomalení úbytku kognitivních schopností.

Komunikace s pacienty trpícími AN je zcela specifická. Protože mají právě poruchu paměti, je třeba jim informace sdělovat pomalu, zřetelně, opakovaně, po menších dávkách. Výhodné je některé důležitější informace předat ještě navíc písemně.

Důležitou součástí vyšetřování a léčby pacienta je jeho *blízká osoba*. S progresí onemocnění její role narůstá. Nejdříve nahrazuje ztrácející se instrumentální činnosti běžného života nemocného (nakupování, užívání léků, doprava aj.), postupně pomáhá nemocnému i v jeho základních sebeobslužných činnostech (hygiena, příjem tekutin atd.). Dlouhodobá zátěž pečujícího vede k jeho vyčerpání, takže je třeba současně komunikovat i s osobou blízkou, aby náročné úkoly mohla zvládat co nejdéle.

FARMAKOTERAPIE

Při léčbě AN se používají dvě skupiny léčiv:

1) *inhibitory AChE v mozku*

2) *nekompetitivní antagonisté NMDA receptorů (memantin)*

Inhibitory AChE a memantin jsou v současnosti nejúčinnějším způsobem léčby AN. Léčba je pouze symptomatická. I když nemoc nezastaví, prodlužuje období soběstačnosti a snižuje zátěž rodiny a jiných pečovateli. Důležité je zahájit léčbu kognitivu po stanovení správné diagnózy AN co nejdříve. V ČR jsou kognitiva hrazena zdravotní pojišťovnou, pokud jsou splněna určitá pravidla (tab. 8.1).

■ **Tabulka 8.1** Indikační kritéria kognitiv od roku 2025

Donepezil a galantamin je hrazen u pacientů s potvrzenou diagnózou demence u Alzheimerovy choroby u lehké a střední demence s objektivně prokázaným postižením kognitivních funkcí a aktivit denního života, u nichž je zajištěno správné užívání léčby. Léčba je dále hrazena, dokud je prokazatelný příznivý efekt na kvalitu života (hodnoceno komplexně – kognitivní funkce, neuropsychiatrické příznaky, aktivity denního života), pravidelně hodnocený v intervalu 3–6 měsíců dle stavu. Donepezil a galantamin nejsou hrazeny u těžké a terminální demence.

Rivastigmin je hrazen u pacientů s potvrzenou diagnózou demence (u Alzheimerovy nebo Parkinsonovy choroby) u lehké a střední demence s objektivně prokázaným postižením kognitivních funkcí a aktivit denního života, u nichž je zajištěno správné užívání léčby. Léčba je dále hrazena, dokud je prokazatelný příznivý efekt na kvalitu života (hodnoceno komplexně – kognitivní funkce, neuropsychiatrické příznaky, aktivity denního života), pravidelně hodnocený v intervalu 3–6 měsíců dle stavu. Rivastigmin není hrazen u těžké a terminální demence.

Rivastigmin v transdermální formě je hrazen u pacientů s potvrzenou diagnózou demence (u Alzheimerovy nebo Parkinsonovy choroby) u lehké a střední demence s objektivně prokázaným postižením kognitivních funkcí a aktivit denního života, u nichž je zajištěno správné užívání léčby, kteří nemohou být léčeni perorálními formami inhibitorů cholinesteráz nebo kteří mají při této léčbě závažné gastrointestinální nežádoucí účinky (nauzea, zvracení, průjem, bolesti břicha). Léčba je dále hrazena, dokud je prokazatelný příznivý efekt na kvalitu života (hodnoceno komplexně – kognitivní funkce, neuropsychiatrické příznaky, aktivity denního života), pravidelně hodnocený v intervalu 3–6 měsíců dle stavu. Rivastigmin není hrazen u těžké a terminální demence.

Memantin je hrazen u pacientů s potvrzenou diagnózou demence u Alzheimerovy choroby u střední a těžké demence s objektivně prokázaným postižením kognitivních funkcí a aktivit denního života, u nichž je zajištěno správné užívání léčby. Léčba je dále hrazena, dokud je prokazatelný příznivý efekt na kvalitu života (hodnoceno komplexně – kognitivní funkce, neuropsychiatrické příznaky, aktivity denního života), pravidelně hodnocený v intervalu 3–6 měsíců dle stavu. Memantin není hrazen u terminální demence.

Od roku 2025 došlo k významné změně podmínek úhrady kognitiv po hloubkové revizi Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Zohlednil odborné podklady z klinických studií, odborných doporučení a farmakoekonomické analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet, který předložila farmaceutická společnost uvádějící přípravek na český trh. Dále vzal Ústav v potaz aktuální doporučené postupy k terapii demence Alzheimerovy i Parkinsonovy nemoci i dostupná vyjádření českých odborných společností, zejména Psychiatrické společnosti, České neurologické společnosti, České gerontologické a geriatrické společnosti a Společnosti všeobecného lékařství a České psychiatrické společnosti ČLS JEP.

Zásadní změnou je, že předpis kognitiv už není vázán na test Mini-Mental State Examination a jeho konkrétní hodnotu. Test je nahrazen slovní definicí jednotlivých stádií demence u Alzheimerovy i Parkinsonovy nemoci. Je třeba objektivně prokázat postižení kognitivních funkcí pomocí testových metod (např. ALBA a POBAV, Mini-Cog) a zároveň doložit nesoběstačnost pomocí rozhovoru nebo Dotazníku funkčního stavu FAQ, aby byla splněna podmínka demence. Nepodařilo se prosadit

indikaci kognitiv ve stadiu mírné kognitivní poruchy, protože k tomu chybí důkazy, i když podle logického úsudku by tomu mělo být naopak. Léčba co nejdříve má nejvyšší účinnost. Podle stávajících kritérií je tedy třeba u vhodných kandidátů na léčbu vyčkávat, až ze stadia mírné kognitivní poruchy zprogredují do demence, nebo si léčbu budou hradit sami. U rivastigminu ve formě náplasti je úhrada rozšířena i o lehkou demenci u Alzheimerovy i Parkinsonovy nemoci.

Léčbu je možné zahájit u pacientů, u nichž je zajištěno správné užívání léčby. U některých pacientů toto není možné zajistit a pak taková léčba nemá smysl.

Došlo k prodloužení intervalu kontrol mezi 3 a 6 měsíci, což je vítanou možností při stále se zvyšující poptávce po kognitivním vyšetření a dispenzarizaci. Pokračovat v léčbě má smysl, pokud má příznivý efekt po komplexním posouzení stavu podle kognitivních funkcí, neuropsychiatrických příznaků a soběstačnosti. Kognitiva nejsou správně hrazeny u těžké a terminální demence.

Aktuální situaci pro konkrétní léčivo lze dohledat na www.sukl.cz. Jinak si je může hradit pacient sám na základě lékařského receptu.

PAMATUJ

Pacienta a blízké nebo pečující osoby je třeba poučit o realistickém efektu, kterým je v optimálním případě zmírnění progresu, málo pravděpodobné je klinické zlepšení.

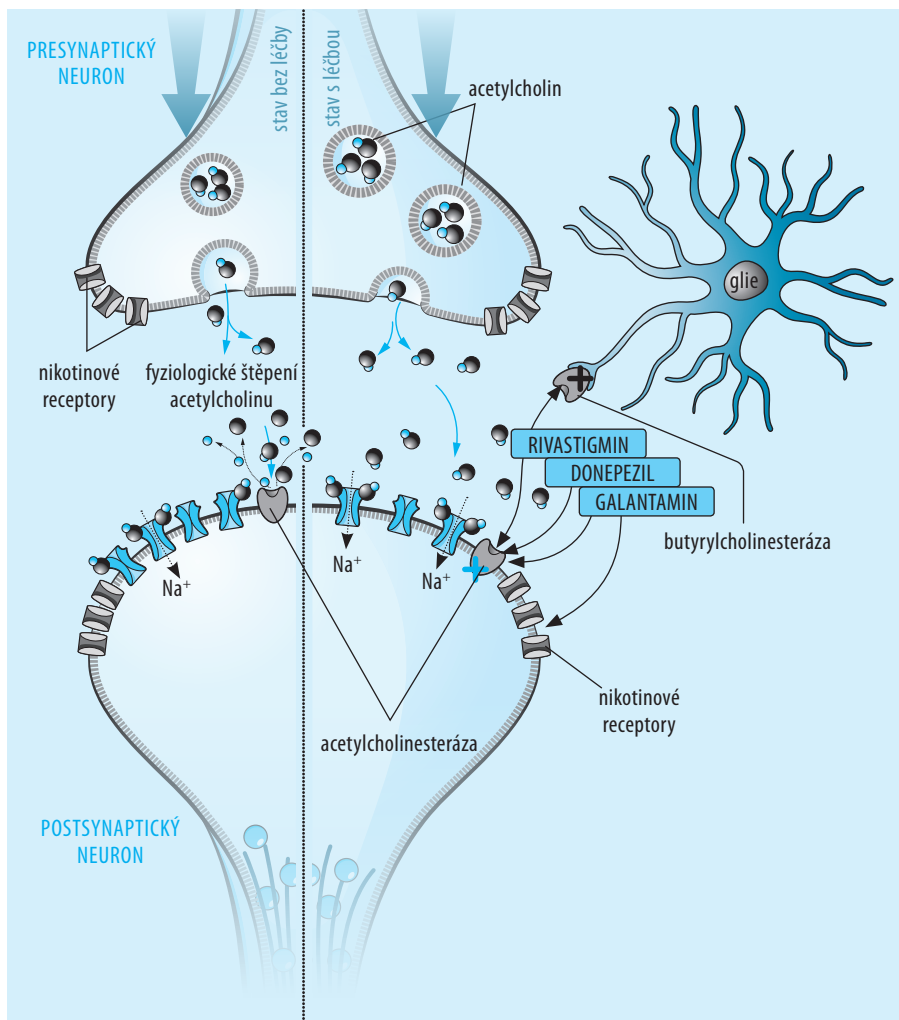
Inhibitory mozkové acetylcholinesterázy

Tyto léky se používají pro léčbu *Alzheimerovy demence mírného nebo středního stupně*. Bloádou enzymu rozkládajícího acetylcholin zvyšují obsah acetylcholinu v synaptické štěrbině neuronů mozku (obr. 8.4). Předpokládá se, že cholinergní deficit souvisí nejen s kognitivními projevy choroby, ale i s poruchami chování a zhoršením běžných denních aktivit postiženého. *Inhibitory AChE* jsou účinné nejen v časných stadiích (především na paměť a kognitivní funkce), ale i později (hlavně na neuropsychiatrické příznaky a soběstačnost). Hlavní účinek v mozku však může být provázen příznaky z přidružené nežádoucí zvýšené cholinergní aktivity ve vegetativním nervovém systému, především v oblasti gastrointestinálního traktu.

Používají se tři chemicky odlišné substance: **donepezil**, **rivastigmin** a **galantamin** (obr. 8.5), z nichž každý má své přednosti a nevýhody. V ČR jsou indikovány u lehké a střední demence při AN. Rivastigmin je navíc indikován pro demenci při idiopatické Parkinsonově chorobě.

Aby mohl být v ČR pacient léčen inhibitory AChE z prostředků veřejného zdravotního pojištění, musí splnit tyto podmínky:

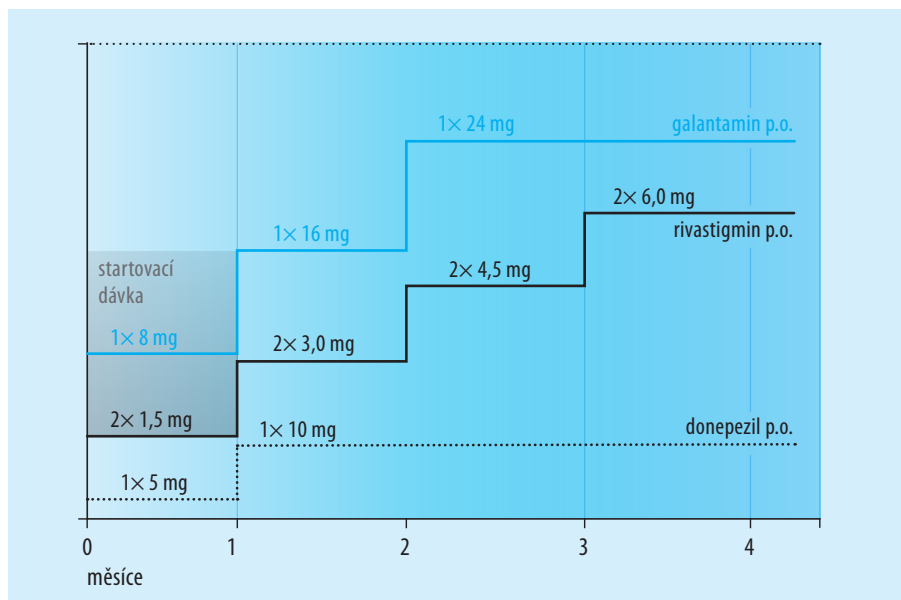
- je diagnostikována Alzheimerova nemoc
- pacient má lehkou nebo střední demenci (nemá těžkou nebo terminální demenci)
- u pacienta je zajištěno správné užívání léčby
- při kontrolách v intervalech 3–6 měsíců je prokázán příznivý efekt na kvalitu života podle komplexního hodnocení, které zahrnuje zhodnocení kognitivních funkcí, neuropsychiatrických příznaků a aktivit běžného života



Obr. 8.4 Schematické znázornění cholinergní neurotransmise a účinku inhibitorů AChE

■ Zásady léčby inhibitory AChE (tab. 8.2)

- Před zahájením léčby je nutné dbát zvýšené opatrnosti u osob s anamnézou bronchiálního astmatu, obstrukční choroby bronchopulmonální, gastroduodenálních vředů, u jedinců s poruchami síňokomorového převodu, zejména spojenými s bradykardií nebo syndromem nemocného sinu, a dále při epilepsii. Cholinomimetické působení inhibitorů AChE (zvýšená žaludeční sekrece, vagotonický vliv na srdeční rytmus a převody) mohou výše jmenované stavy dekompenzovat. Neměly by být podávány současně s bradykardizujícími léky, např. betablokátory a digoxinem. U pacientů s těžkými poruchami jaterních nebo ledvinných funkcí je použití galantaminu kontraindikováno.



Obr. 8.5 Dávkování a titrace inhibitorů AChE určených k léčbě Alzheimerovy nemoci

- Léčbu zahajujeme nízkou dávkou léku s postupným schodovitým zvyšováním v jednoměsíčních intervalech až do nejvyšší povolené a snášené dávky k dosažení maximální účinnosti (viz obr. 8.5). Účinek je závislý na dávce – vyšší dávky léku jsou účinnější.
- Účinnost všech tří kognitiv je srovnatelná, takže lze k zahájení vybrat jeden z nich. Tyto léky nekombinujeme, protože ovlivňují tentýž acetylcholinergní systém.
- *Cílem je dosažení nejvyšší povolené a účinné dávky, kterou pacient ještě snáší* (donepezil 1x 10 mg, rivastigmin 2x 3–6 mg, galantamin 1x 16–24 mg). U donepezilu je účinná dávka již úvodních 5 mg denně, zatímco u zbývajících dvou substancí je třeba postupně zvyšovat ke klinicky účinným dávkám (viz obr. 8.5).
- *Efekt léčby* sledujeme v pravidelných intervalech 3–6 měsíců, zda je prokazatelný příznivý efekt na kvalitu života. Hodnocení je komplexní podle kognitivních funkcí, neuropsychiatrických příznaků a aktivit běžného života. Kognitivní funkce u mírné demence je možné vyšetřovat certifikovanými metodikami MZ ČR a velmi krátkými testy ALBA a POBAV, testem kreslení hodin se skórováním BaJa nebo českou verzí zahraničního testu Mini-Cog. Není již potřeba provádět MMSE. U střední demence je možné zvážit test POBAV nebo Mini-Cog, ale v tomto stadiu lepší obraz o pacientovi poskytuje zhodnocení jeho nesoběstačnosti. To lze nejlépe zjistit výpovědí blízké osoby a vyplněním Dotazníku funkčního stavu (FAQ-CZ) blízkou osobou. U těžké demence nemá kognitivní testování smysl a je výhradně založeno na hodnocení nesoběstačnosti.

Tabulka 8.2 Taktika léčby kognitivity

• Zahájení léčby inhibitory AChE co nejdříve po stanovení diagnózy demence způsobená AN
• Pomalá titrace léku do <i>maximální</i> povolené a snášené dávky
• Při <i>neúčinnosti</i> inhibitoru AChE ~ změna na jiný inhibitor AChE ~ přidat memantin nebo přechod na memantin samotný ~ revidovat správnost diagnózy
• Řešení <i>nežádoucích účinků</i> inhibitorů AChE: ~ vrátit se na nejbližší účinnou dávku ~ výměna za jiný inhibitor AChE ~ přejít na náplastový rivastigmin ~ u pacientů se střední demencí přejít na memantin

Tabulka 8.3 Přehled preskripce inhibitorů acetylcholinesterázy (IAChE: donepezil, rivastigmin, galantamin) a memantinu podle stupně kognitivní poruchy, skóre ALBA a POBAV v souladu s novými kritérii pojišťovny od roku 2025

Stadium	Skóre ALBA (paměť, 0–12 bodů)	Skóre POBAV (vybavené názvy, 0–20)	Lék	Úhrada pojišťovnou	Doplňující informace
mírná kognitivní porucha (MKP)	4–5 bodů (bez maturity) 4–6 bodů (s maturitou)	3–5 obrázků	IAChE (<i>např. donepezil</i>)	ne	pojišťovna nehradí kvůli absenci důkazů; pacient si léčbu hradí sám
lehká demence	4–5 bodů (bez maturity) 4–6 bodů (s maturitou)	3–5 obrázků	IAChE	ano	nutno doložit i poruchu soběstačnosti (např. rozhovor, dotazník FAQ), komplexní vyšetření každých 3–6 měsíců
středně těžká demence	2–3 body	2–3 obrázky	IAChE + memantin (<i>možná kombinace</i>)	ano	nutno doložit nesoběstačnost, komplexní vyšetření každých 3–6 měsíců
těžká demence	0–1 bod	0–1 obrázek	memantin	ano	rozhodující je míra nesoběstačnosti, skóre slouží jen orientačně; léčba se ukončuje při zhoršení

ALBA – Amnesia Light and Brief Assessment, POBAV – Pojmenování Obrázků A jejich Vybavení

- Návod k preskripci inhibitorů AChE a memantinu podle stupně kognitivní poruchy, **skóru** ALBA a POBAV v souladu s novými kritérii pojišťovny od roku 2025 je přehledně zpracován v tab. 8.3.
- Za příznivý efekt lze považovat udržení dosavadního stavu nebo i zpomalení úbytku kognitivních schopností. Podávání inhibitorů AChE ve srovnání s placebem vede zpočátku k přechodnému zlepšení, které trvá obvykle půl až jeden rok, než kognitivní výkonnost poklesne na výchozí úroveň před podáváním těchto léčiv.
- Ve stávající léčbě by se nemělo pokračovat u pacientů, u nichž v intervalech 3–6 měsíců nedojde k prokazatelnému příznivému efektu na kvalitu života podle kognitivních funkcí, neuropsychiatrických příznaků a aktivit běžného života.
- Při *nedostatečné léčebné odpovědi nebo výskytu nežádoucích účinků* je možné přejít z jednoho inhibitoru AChE na jiný vzhledem k odlišnému mechanismu účinku jednotlivých kognitiv.
- *Nežádoucí účinky* se mohou projevit především na počátku podávání a při zvyšování dávky. Nejčastější jsou *gastrointestinální obtíže*: nevolnost, zvracení, průjem, bolesti břicha a nechutenství. Dalšími nežádoucími účinky jsou poruchy rytmu, vředová choroba gastroduodenální a bolesti hlavy. Jejich výskyt je možné omezit velmi pomalým zvyšováním dávky v jednoměsíčních intervalech, což umožní organismu adaptovat se na změny acetylcholinového metabolismu. Při výskytu nežádoucích účinků hned při zahájení lze zkusit snášenlivost jiného kognitiva. Pokud se objeví nežádoucí účinky až v rámci účinného dávkování, snížíme dávku na předchozí hladinu, která byla ještě snášena. V obou situacích je alternativním řešením použití transdermální náplasti rivastigminu.
- Při výskytu *nespavosti nebo nepříjemných snů* je možné tento nežádoucí účinek vyřešit přesunutím dávky donepezilu z večera na ráno.
- V průběhu léčby *sledujeme výskyt nejčastějších nežádoucích účinků*, zvláště se musíme cíleně ptát na nechutenství, hubnutí, pocit na zvracení, průjmy nebo nespavost. Často tyto nežádoucí účinky spontánně nezmiňují ani samotní pacienti (není divu, když mají poruchu paměti), ani jejich pečovatelé.
- EKG je vhodné provést u pacientů se srdečním onemocněním a před zahájením léčby inhibitory AChE k vyloučení významné převodní poruchy srdečního rytmu. Na počátku léčby je vhodné měřit tepovou frekvenci nejspíše tonometrem, ev. občas vyšetřením EKG. Opatrnosti je také třeba u pacientů s anamnézou vředové choroby. Preventivně podáváme antiulceróza, poptáváme se i na klasické příznaky spojené s vředy nebo žádáme interní vyšetření.

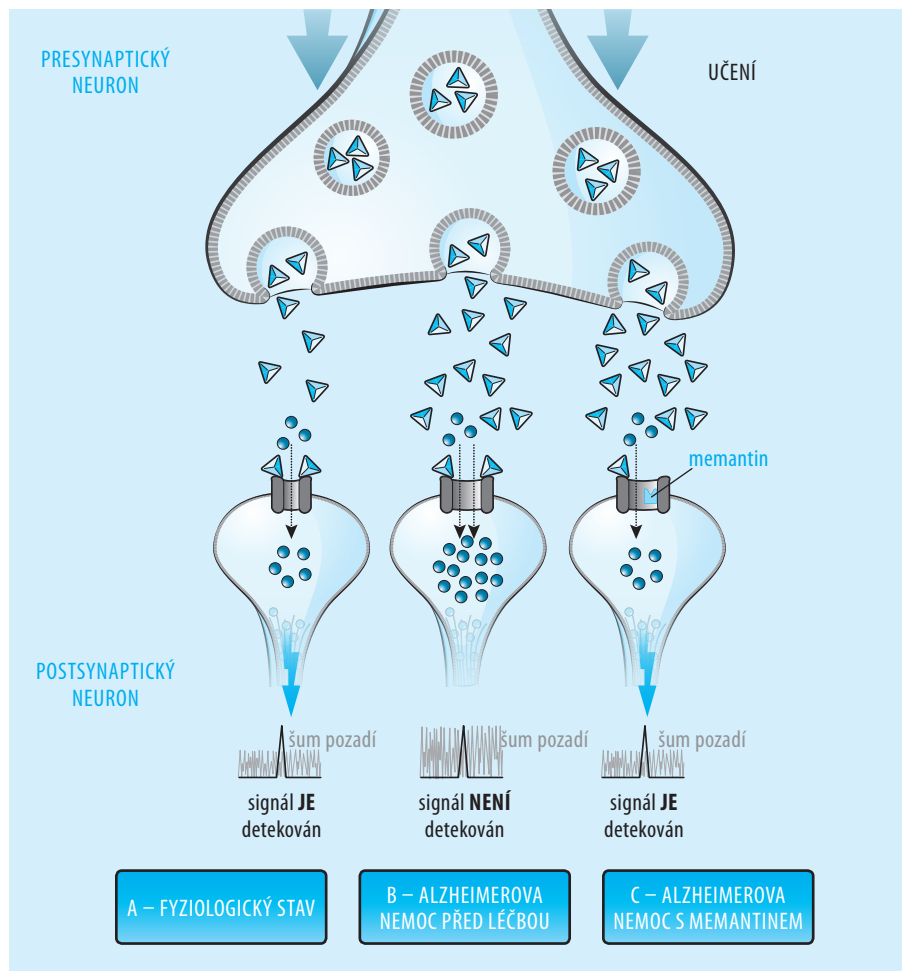
Každý ze tří kognitiv vykazuje určité zvláštnosti, takže lze léčbu částečně přizpůsobovat konkrétnímu pacientovi.

- **Donepezil** má dlouhý biologický poločas, proto je možné ho podávat pohodlně 1× denně, a to večer, lépe s jídlem. Léčba je zahajována dávkou 5 mg 1× denně po dobu jednoho měsíce, po kterém se zvýší na dávku 10 mg. Právě pacienti s poruchou paměti nebo jejich pečovatelé ocení jednoduché dávkování i titraci. Je dobře snášen při maximální terapeutické dávce. Protože je metabolizován v játrech cestou cytochromu P450, je třeba počítat s některými lékovými interakcemi.

- **Rivastigmin** je inhibitorem nejen AChE, ale i butyrylcholinesterázy, jejíž význam v patogenezi AN je nejasný. Spekuluje se, že její zvyšující se aktivita v průběhu nemoci by se mohla podílet na prohlubujících se poruchách kognitivních funkcí. Je jediným lékem, který je registrován na léčbu demence u Parkinsonovy nemoci. *Tabletová forma* se podává 2× denně s ranním a večerním jídlem. Úvodní denní dávka je 3 mg, pokud je dobře snášena (nejméně po dobu dvou týdnů), může být zvýšena na 3 mg dvakrát denně. Hledání optimální dávky vyžaduje úzkou spolupráci s pacientem a pečovatelem. Druhou formou léku je *transdermální náplast*, která má srovnatelnou účinnost s tabletami, ale menší výskyt nežádoucích účinků. Při použití náplasti nedochází ke strmému nárůstu koncentrace léčiva v organismu jako po požití tablet. Tím je přípravek lépe snášen. Aplikuje se na záda, horní část paže nebo hrud'. Nedoporučuje se aplikace na stehno nebo břicho. Léčba se zahajuje dávkou 4,6 mg/24 h. Po alespoň čtyřech týdnech při dobré snášenlivosti dle posouzení ošetřujícím lékařem by měla být dávka zvýšena na 9,5 mg/24 h, což je doporučená účinná a udržovací dávka. Je vhodná pro osoby, které netolerovaly předchozí perorální léčbu jakýmkoli inhibitorem AChE. Dávkování 1× denně rovněž usnadňuje správné užívání a jednodušší dohled nad dodržováním léčby. Vzhledem k riziku předávkování je třeba odstraňovat náplast každý den a neaplikovat více než jednu náplast. Aby se minimalizovalo podráždění kůže, doporučuje se vyhýbat se aplikaci na totéž místo častěji než jednou za 14 dní. Rivastigmin má minimum klinicky významných lékových interakcí, protože metabolizace léku probíhá přímo samotnou AChE. To je vítanou vlastností u starších pacientů užívajících mnoho různých léků nebo antikoagulační léčbu.
- **Galantamin** vedle inhibice AChE moduluje také pre- i postsynaptické nikotinové receptory, čímž dále zesiluje cholinergní přenos. Užívá se 1× denně, v prvních 4 týdnech v dávce 8 mg, poté další měsíc (jako udržovací dávka) 16 mg denně. Je třeba najít nejvyšší účinnou a ještě snášenou dávku přizpůsobenou konkrétnímu pacientovi v rozmezí 1× 16–24 mg denně. Lékové interakce jsou možné, protože účinná látka je metabolizována v játrech cytochromem P450. V ČR je jeho používání minimální.

Memantin – antagonist NMDA receptorů

- **Memantin** je nekompetitivní antagonist N-methyl-D-aspartátových (NMDA) receptorů pro excitační neuromediátor glutamát. Blokuje jejich chronickou stimulaci abnormálně vysokými koncentracemi glutamátu v klidovém stavu. Na druhou stranu musí být zachována fyziologická aktivace NMDA receptorů, což je nutné pro učení a pamatování. Jedná se tedy o částečný antagonismus. Protože má memantin mechanismus účinku odlišný od inhibitorů AChE, mohou být užívány v kombinaci.
- Memantin působí na dva související děje:
 - 1) Ovlivňuje poměr signálu a šumu na postsynaptickém neuronu. Za fyziologických okolností vytváří synaptická aktivace signál, který je registrován v existujícím šumu pozadí, pokud je dostatečný poměr mezi velikostí signálu a šumu. Tím je zajištěno učení a tvorba paměťových stop (obr. 8.6A). V případě AN je šum pozadí zvýšený. Tím se znesnadňuje odhalení signálu, protože je nedostatečný



Obr. 8.6 Glutamatergní přenos za fyziologického stavu, při Alzheimerově nemoci a při léčbě memantinem – mechanismus účinku memantinu

- poměr mezi intenzitou signálu a šumu (obr. 8.6B). Do tohoto stavu zasahuje memantin příznivě tím, že snižuje šum pozadí. V jeho přítomnosti může dojít k odhalení signálu v šumu pozadí a obnovení učení a formování paměti (obr. 8.6C).
- 2) Snižuje zvýšený vstup kalcia do neuronu. Částečnou blokádu se zmenší vstup kalcia do neuronu, což sníží excitotoxický efekt, uvažuje se i o neuroprotektivním účinku.
- V ČR je memantin hrazen u pacientů s potvrzenou diagnózou AN se střední a těžkou demencí s objektivně prokázaným postižením kognitivních funkcí a aktivit denního života, u nichž je zajištěno správné užívání léčby.

- Léčba je dále hrazena, dokud je prokazatelný příznivý efekt na kvalitu života (hodnoceno komplexně – kognitivní funkce, neuropsychiatrické příznaky, aktivity denního života), pravidelně hodnocený v intervalu 3–6 měsíců dle stavu. Memantin není hrazen u terminální demence.
- U pacientů se střední demencí při AN jsou v ČR splněny podmínky pro kombinovanou léčbu inhibitory AChE a memantinem, která je však finančně nákladnější.

■ Zásady léčby memantinem

- Úvodní dávka 5 mg 1× denně se ponechá týden, poté se zvyšuje o 5 mg týdně na maximální denní dávku 20 mg (2× 10 mg).
- Lék je výborně snášen, má minimum nežádoucích účinků, z klinické praxe vyplývá, že není třeba vždy takto opatrně titrovat.
- Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou závratě, bolesti hlavy a halucinace. Denní dávka má být snížena při renální insuficienci.
- U nespolupracujících pacientů lze místo tablet používat perorální roztok.
V tabulkách 8.1 a 8.2 jsou přehledně uvedena shrnutí léčby Alzheimerovy nemoci a taktika léčby AN pomocí kognitiv a memantinu.

Přehled léčebných možností

Základem léčby jsou kognitiva a memantin. Určitou představu o jejich používání v ČR může podat počet a podíl spotřebovaných balení pro jednotlivé lékové formy v posledním kvartálu roku 2020: donepezil (66 140 – 57 %), perorální rivastigmin (7625 – 7 %), náplastový rivastigmin (2299 – 2 %), galantamin (1827 – 2 %) a memantin (39 008 – 33 %).

Někdy rodina vyžaduje další posilování kognitivních funkcí. K tomu je možné použít další léky nebo psychosociální neboli nefarmakologické intervence. Lze zkusit přípravky obecně posilující mozkový metabolismus a funkce. Nejvíce zkušeností je s výtažkem z listů stromu *ginkgo biloba*. Obsahuje řadu látek zasahujících do energetických poměrů mozkového metabolismu, látky s vazoaktivními účinky a látky k potlačení oxidačního stresu (tzv. scavangery). Je třeba podávat vysoké dávky (volně prodejně jsou dávky 120 mg) až 240 mg (pouze na lékařský předpis). Existují i další podpůrné látky, které jsou založeny na racionálních předpokladech: nootropika (pyritinol, piracetam), citicolin, lecithin, Acutil (směs rybího oleje, extraktu z *ginkgo biloba*, vitaminu E, folátu, vitaminu B₁₂), Brahmi (bakopa), kurkuma, antirevmatika, estrogeny, statiny apod. Přestože mohou mít pravděpodobně příznivé působení, chybí u nich dostatek důkazů o účinnosti prostřednictvím většího počtu studií kontrolovaných placebem.

Paměť je možné trénovat podle trénovacích knih, které lze zakoupit ve specializovaných knihkupectvích. Prototyp elektronického trénování paměti speciálně pro starší jedince s názvem *Trekog* byl vyvíjen v Národním ústavu duševního zdraví a od roku 2020 je zdarma dostupný ze stránky www.trekog.cz. Existují další online placené tréninky paměti. Dobře poslouží např. pexeso.

Biologická léčba

V USA regulační agentury včetně amerického Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) schválily dvě anti-amyloidní protilátky pro časnou AN. Tyto léky jsou určeny k odstranění beta-amyloidu z mozků pacientů v časných stádiích AN s důsledkem zpomalení poklesu kognitivních funkcí. To klade zvýšené nároky na přesné a dostupné pomocné vyšetřovací metody k průkazu patologie AN. V současné době se používají ukazatele z mozkomíšního moku (v ČR snížená koncentrace beta-amyloidu v likvorovém tripletu) a amyloidní PET mozku. Dostupnější alternativou by mohly být krevní ukazatele, které zatím nejsou k dispozici v běžné lékařské praxi.

Lekanemab je monoklonální protilátka pasivní imunizace zaměřené na eliminaci rozpustných agregovaných oligomerů a protofibril beta-amyloidu. U lekanemabu bylo zaznamenáno zpomalení progresu nesoběstačnosti asi o 30 %. **Adukanumab** je monoklonální protilátka proti agregovaným rozpustným i nerozpustným formám beta-amyloidu. **Donanemab** je třetí protilátkou. Léčba donanemabem byla schválena pro pacienty s mírnou až středně těžkou formou Alzheimerovy nemoci, zejména pro ty, kteří mají nízkou až střední hladinu tau proteinů v mozku. Klinické studie prokázaly, že donanemab může zpomalit pokles kognitivních funkcí u těchto pacientů.

Protilátky se podávají v infúzní formě, což vyžaduje pravidelnou návštěvu pacienta v ordinaci lékaře. Mezi nežádoucí účinky této biologické léčby patří výskyt vazogenního edému a korových mikrovřácení. Proto je nutné pravidelně monitorovat tyto nežádoucí účinky pomocí MR mozku. Při indikaci se bude zvažovat přínos a rizika u konkrétního pacienta. V kontextu skromného efektu, nežádoucích účinků a vysoké ceny biologické léčby vyvolává tento přístup řadu etických i ekonomických otázek.

Kontroly

Kontroly se mají provádět v intervalu 3–6 měsíců. V prvních týdnech až měsících titrace a adaptace na novou léčbu je někdy vhodné být v častějším kontaktu. Často postačí telefonická konzultace, úprava dávkování nebo předpis jiného kognitiva, případně memantinu.

Léčba ve speciálních situacích

Velmi důležitá je léčba poruch chování a psychiatrických příznaků u AN.

Nejdůležitější zásady:

- nejdříve vyloučit somatickou příčinu a komorbiditu – vyšetření event. extracerebrální příčiny (infekce, zácpa, bolest, dekompenzace chronických onemocnění, dehydratace, změna prostředí) a cílená léčba podle příčiny
- kontrola aktuálně užívaných léků a jejich dávek, úprava nebo redukce farmakoterapie
- uplatnění nefarmakologických postupů (úprava prostředí, správný přístup k pacientovi, psychoterapie)
- opatrné použití malých dávek antipsychotik

Možné účinné látky:

- antidepresiva – escitalopram, citalopram nebo sertralin (např. při agitovanosti, úzkosti)
- antidepresiva s tlumivým účinkem – trazodon nebo mirtazapin (např. při nespavosti nebo nočním neklidu)
- antipsychotika – tiaprid (např. poruchy chování přes den), melperon (např. noční agitovanost)

U stavů nezvladatelných pomocí těchto léčiv je možné po zvážení všech rizik přistoupit k léčbě dalšími účinnými antipsychotiky, nejlépe ve spolupráci s psychiatrem (risperidon, quetiapin, olanzapin, haloperidol). Terapie neuropsychiatrických příznaků je obtížná. Opatrně je třeba zacházet s klasickými antipsychotiky (parkinsonismus, kognitivní deteriorace, vyšší riziko iktů a úmrtí).

PAMATUJ

Nedoporučuje se používat benzodiazepiny (nežádoucí účinky – poruchy paměti, pády, zmatenost, denní sedace) a hypnotika (návykové, horší kognitivní deficit).

Antipsychotika při léčbě neuropsychiatrických příznaků:

- doporučené denní dávky: **tiaprid** (200–800 mg), **melperon** (25–100 mg), **risperidon** (0,25–1 mg), **haloperidol** (0,5–5 mg), **quetiapin** (12,5–150 mg), **olanzapin** (2,5–7,5 mg), **aripiprazol** (5–10 mg)
- titrujeme od nízkých dávek a velmi pomalu
- podle efektu a nežádoucích účinků volíme co nejnižší účinné dávky (na rozdíl od kognitiv hledáme nejnižší dávku, která je ještě účinná)
- časově omezená léčba jen po nezbytně dlouhou dobu (optimálně do 6 týdnů, jiné doporučení uvádí možnost vysazení antipsychotik po 3–6 měsících bez výskytu neuropsychiatrických příznaků)
- pravidelně monitorujeme tělesný stav, laboratorní parametry a EKG
- pokud se stav pacienta po 2–4 týdnech léčby nezlepší, je vhodné zvýšit dávku či vyměnit antipsychotikum
- pokud se naopak podaří stav pacienta pomocí antipsychotické léčby kompenzovat, měl by po 6–12 týdnech následovat pokus o vysazení antipsychotik
- doporučené intervaly kontrol jsou zpočátku každé 3 měsíce, později po půl roce

KOMPLIKACE**Delirium**

Bývá někdy prvním projevem demence. Aktivně pátráme po vyvolávající příčině (dehydratace, zánět, farmaka aj.).

- Léčíme podle vyvolávající příčiny deliria.
- Dodržujeme opatření pro léčbu deliria (klidné prostředí, vlidný přístup, hydratace, úprava vnitřního prostředí, úprava chronické farmakoterapie).

■ **Tabulka 8.4** Nežádoucí účinky léčby inhibitory AChE

Typické nežádoucí účinky inhibitorů acetylcholinesterázy	Jejich možnosti řešení
Gastrointestinální nežádoucí účinky (nauzea, zvracení, nechutenství, ztráta hmotnosti, průjem) se nedají předpovídat. Proto je vhodné poučit pacienta nebo jeho příbuzné při zahajování léčby. Objevují se hned po zahájení léčby nebo brzy po zvýšení dávky.	• Vysadit a vrátit se na nejbližší ještě snášenou a účinnou dávku • Vysadit a přejít na jiný inhibitor acetylcholinesterázy nebo memantin • Vysadit a přejít na náplastovou formu rivastigminu
Nespavost a živé sny	• Přesunout noční dávku donepezilu na ráno • Snížit dávku perorálního rivastigminu • Přejít na náplastovou formu rivastigminu
Poruchy srdečního rytmu, zejména sklon k bradykardii	• V ideálním případě EKG či kardiologické vyjádření před nasazením a kontrolní EKG po týdnu • Aktivně zjišťovat, zda pacient užívá betablokátory a antiarytmika, takže by nevhodná kombinace mohla prohloubit sklon k bradykardii • Poučit rodinu k měření tepu ručně nebo tonometrem • U střední demence způsobené AN při bradykardii přejít na memantin
V anamnéze žaludeční vředy	• Preventivně přidat inhibitory protonové pumpy
Bolesti hlavy	• Přejít na jiný inhibitor acetylcholinesterázy nebo memantin
Zhoršení kognitivních funkcí nebo stavu	• Zvážit jinou diagnózu frontotemporální demence a ověřit vliv vysazením a eventuálně znovunasazením léku

- Ke zklidnění je možné zvolit antipsychotika: tiaprid (300–600 mg/den), melperon (75–150 mg/den), risperidon (do 2 mg/den).
- Při nedostatečném efektu kombinujeme léčbu s benzodiazepiny (oxazepam, midazolam).

Nežádoucí účinky léčby inhibitory AChE

Jejich výskyt lze snížit důslednou pomalou titrací léku (tab. 8.4).

ORGANIZACE PÉČE O PACIENTA

Paměť a další kognitivní funkce u starších osob může vyšetřit praktický lékař testem Mini-Cog, což je výkon hrazený zdravotní pojišťovnou.

Certifikovaní lékárníci vyšetřují podrobněji kognitivní funkce pomocí testů ALBA a POBAV v konzultačních místnostech svých lékáren, Centrech prevence

s poradenstvím nebo Alzheimer konzultačních centrech v řetězci BENU lékáren po celé ČR. Jedná se o speciální místnosti určené výhradně pro konzultace a vyšetřování testy ALBA a POBAV mimo provoz lékárny.

Další možností k vyšetření kognitivních funkcí jsou kontaktní místa České alzheimerovské společnosti, v nichž se používá Addenbrookský kognitivní test. V ČR zajišťuje diagnostiku kognitivních poruch a léčbu kognitivity neurolog, psychiatr nebo geriatr. Česká alzheimerovská společnost (ČALS) poskytuje služby na pomezí zdravotnických a sociálních služeb komunitních typů. Pomáhá jak samotným pacientům, tak i jejich rodinným příslušníkům. Má kontaktní místa po celé ČR.

Důležitá je také edukace o demencích pro blízké a rodinné příslušníky, kteří mohou najít užitečné informace na internetových odkazech: www.zijemesdemenci.cz (pro pomoc a podporu lidí s onemocněním demencí a lidí, kteří o ně pečují) a www.nzip.cz (Národní zdravotnický informační portál).

ČASTÉ CHYBY A OMYLY

Nejobtížnější je diagnostika u velmi časně a rovněž u pokročilé AN. V těžkém stadiu jsou totiž všechny kognitivní funkce a soběstačnost postiženy natolik, že se nedají odlišit od jiných typů demence, které se projevují podobně. Naproti tomu počínající nemoc se obtížně odlišuje od přirozeného stárnutí. Lékař pak stojí před rozhodnutím, zda propást možnost léčit ne ještě jasně vyjádřenou nemoc včas, nebo léčit přirozené stárnutí omylem zaměněné za nemoc. Proto je v diagnostice nejjednodušší střední stadium, při němž jsou typické příznaky již dobře rozvinuty a zároveň nejsou zcela pokleslé k maximálním deficitům.

Klíčová je tedy časná a správná diagnostika AN, která však klade vysoké nároky na všestrannou erudici lékaře právě pro tuto fázi a tento typ nemoci.

Chyby v diagnostice

- Pozdní diagnostika pro malé povědomí o počátečních příznacích nemoci (mylně považovaných za součást normálního stárnutí).
- Chybná diagnóza (jiné onemocnění, např. frontotemporální lobární degenerace).
- Záměna normálního stárnutí za velmi časnou AN a naopak.
- Ne každá porucha paměti znamená AN (deprese, úzkost, alzheimerofobie, předdůchodové období, rentové tendence, vysoké nároky na paměť vlastní osoby aj.).
- Mírná kognitivní porucha není vždy podmíněna AN nebo neprogreduje do AN, diagnózu AN je třeba doložit zobrazovacími metodami (MR, PET nebo SPECT mozku), nálezy v likvorovém tripletu nebo průkazem progresivní deteriorace kognitivních funkcí při opakovaných vyšetřeních.
- Neprovedení orientačního kognitivního testu (certifikované české testy ALBA a POBAV nebo české verze zahraničních testů MoCA, ACE apod.).
- Normální výsledek MMSE (28–30 bodů) neznamena vždy normální kognitivní funkce.

Chyby v medikaci

- Léčba vaskulárních demencí kognitivu (není v kritériích pojišťovny).
- Používání přípravků bez prokázané účinnosti, především nootropik.
- Poddávkování inhibitoru AChE nebo memantinu.
- Rychlá titrace inhibitorů AChE.
- Kombinace více inhibitorů AChE.
- Obava kombinovat inhibitor AChE a memantin.
- Chybějící dohled nad správným užíváním medikace (pečovatel).
- Ponechání nevhodné jiné medikace (anticholinergika apod.).
- Nepochopení titrace nebo dávkování (např. místo 2× jen 1× denně).

Chyby v aplikaci

- U náplastového rivastigminu neodstranění náplasti a aplikace více než jedné náplasti současně, aplikace na nedoporučená místa nebo na stejné místo po několik týdnů, stříhání náplastí na více kusů.

Chyby v edukaci pacienta

- Nedostatečné poučení o způsobu léčby, titraci a nežádoucích účincích kognitiv, především inhibitorů AChE.
- Nedostatečná informace pacientům a jejich pečovatelům o realistických očekáváních od léčby kognitivu (úspěchem je stabilizace či zpomalení progresu nemoci).
- Pacienti a jejich ošetřovatelé se snaží pokračovat v léčbě i při výskytu nežádoucích účinků.

Zvláštní upozornění zasluhuje speciální situace, při níž se pacient s AN dostává do nemocnice pro průjem nebo zvracení. Komunikace s pacientem při vyšetření může být obtížná a pečovatel nemusí být přítomen nebo dostatečně poučen o souvislostech léčby inhibitory AChE s těmito nežádoucími účinky. Takoví pacienti se nezdávkou dostávají na interní nebo chirurgická oddělení, kde podstupují důkladná vyšetření včetně gastrokopie a kolonoskopie s normálními nálezy, pro různě označované stavy jako např. dyspeptický syndrom horního typu, břišní kolika nebo bolesti břicha nejasné etiologie. Přitom stačí málo – vysadit nebo snížit dávku inhibitoru AChE.

8.2 FRONTOTEMPORÁLNÍ LOBÁRNÍ DEGENERACE

KLINICKÉ REPETITORIUM

- **Definice** Frontotemporální lobární degenerace (FTLD) zahrnuje široké spektrum neurodegenerativních onemocnění mozku projevujících se především poruchami chování, řeči a hybnosti na podkladě dysfunkce a atrofie mozkové tkáně ve frontálních, temporálních lalocích a jiných oblastech.
- **Epidemiologie** Je nejčastější příčinou demence u pacientů mladších 65 let a třetím nejčastějším typem demence ve všech věkových skupinách po Alzheimerově nemoci a demenci s Lewyho tělísky. U pacientů s časným začátkem demence před 65. rokem věku je prevalence mezi 3 a 26 %. Protože je toto onemocnění málo známé a chybně diagnostikováno, skutečná prevalence bude pravděpodobně mnohem vyšší.

Nejčastěji v 60 % začíná mezi 45. a 64. rokem věku, dříve v 10 %, později ve 30 %. Polovinu případů tvoří forma s poruchami chování, 25 % se sémantickou afázií a 25 % s neplynulou afázií.

- **Rizikové faktory, význam genetiky, příčiny zhoršování** Jedná se o sporadické onemocnění s častým rodinným výskytem. Jen výjimečně je podmíněno geneticky. U 30–50 % pacientů s FTLD se vyskytuje demence v rodině, ale konkrétní genetická mutace je zachycena pouze u 10 % případů. Většina mutací je v genech se zkratkami C9orf72, MAPT, GRN a TARDBP. Zhoršování nastává v důsledku postupujícího úbytku neuronů a jejich spojů.
- **Etiologie a patogenetické mechanismy** Jasná příčina není známa. Onemocnění FTLD se řadí mezi vícečetné proteinopatie a podílí se na ní řada změn mozku. Typickým histopatologickým nálezem v mozku jsou agregáty z těchto proteinů: tau, TAR DNA-binding protein 43 (TDP) a fused-in-sarcoma (FUS). Deficity byly nalezeny v **serotoninergním a dopaminergním systému**, zatímco **acetylcholinergní systém** zůstává zachován, což má léčebné důsledky.
- **Klinický obraz** Mozkové změny vedou k charakteristickým třem okruhům potíží, které je možné si dobře pamatovat podle mnemotechnické pomůcky počátečních písmen konceptu „ABC“ anglických termínů: A – activities of daily living (soběstačnost), B – behavioral and psychological symptoms of dementia (neuropsychiatrické příznaky – poruchy chování a nálady), C – cognition (kognitivní funkce). Pro FTLD je společným projevem plíživý začátek a postupná progresse zejména u osob mladších 65 let a často s pozitivní rodinnou anamnézou demence. Někdy se setkáváme s vegetativními projevy (změna stravovacích zvyklostí – zvýšená chuť na sladké potraviny nebo alkohol, omezená jiná skladba než dříve, zimomřivost) nebo inkontinencí moče. Frontotemporální lobární degenerace má několik lépe ohraničených klinických obrazů:

Frontotemporální demence s poruchami chování (behaviorální varianta): V popředí je společensky nevhodné chování, odbržděnost a další frontální rysy. Paměť může, ale nemusí být postižena.

Progresivní afázie: Projevuje se progresivní poruchou řeči do frontální demence a člení se na tři klinické jednotky:

- a) *neplynulá varianta* má nápadně narušenou produkci řeči
- b) u *sémantické varianty* vážne porozumění řeči
- c) při *logopenické variantě* je snižena produkce řeči a vážne především opakování delších vět. Někdy se může jednat o lokalizovanou formu Alzheimerovy nemoci, a proto je vhodné o této možnosti vědět. V 10–20 % se ke kognitivním deficitům navíc vyskytují **motorické příznaky**. Jedná se buď o onemocnění motoneuronu nebo parkinsonismus.

- **Diagnostika** V ordinaci lékaře jsou kognitivní deficity rychle zjistitelné do čtyř minut pomocí testů ALBA a POBAV certifikovaných MZ ČR či testem slovní produkce od určitého písmene (např. P) nebo slovní produkce zvířat či druhů ovoce, obvykle za jednu minutu. V testu ALBA můžeme pozorovat poruchu opakování věty (např. 2/2+6/3) nebo porozumění pokynům k předvádění gest. Test POBAV může upozornit na FTLD zvýšeným počtem chyb při pojmenování obrázků (např. 8//2) jako projev poruchy dlouhodobé sémantické paměti, někdy velmi a poněkud překvapivě. Poruchy paměti mohou být také přítomny, i když podle mezinárodních kritérií paměť bývá ušetřena. Pacienti s FTLD typicky produkuje méně slov především začínajících na určité písmeno ve srovnání s vyjmenováváním zvířat nebo ovoce. Kognitivní profil nám poskytne delší Addenbrookský kognitivní test-III-CZ nebo neuropsychologické vyšetření. Oběma metodami lze typicky zjistit především poruchy pozornosti a dysexekutivní syndrom, které jsou někdy výraznější než poruchy paměti.

Významným příspěvkem k diagnostice varianty s poruchami chování je podrobná diskuse a anamnéza s osobami, které dobře znají pacientovy projevy. Přitom je třeba vyloučit přítomnost pacienta. Při správném dotazování nám blízké osoby mohou popsat typické příznaky FTLD. Ke strukturovanému vyšetření je

můžeme požádat o vyplnění Dotazníku mírné poruchy chování (Mild Behavioral Impairment Checklist; MBI-C) zaměřený na detekci neuropsychiatrických příznaků v časných stádiích demencí.

V mozkomíšním moku je normální likvorový triplet (celkový a fosforylovaný tau protein a beta-amyloid), někdy může být zvýšený celkový tau protein. Relativně konzistentní podporou může být zvýšená hladina lehkého řetězce neurofilament v mozkomíšním moku nebo séru, což je však nespecifický ukazatel i pro jiné neurodegenerace. Na zobrazovacích metodách mozku si všímáme především asymetrie změn jednak předě-zadní (abnormity vpředu) a jednak pravo-levé (jedna hemisféra postižena více, většinou levá). Nálezy na CT nebo MR mozku mohou být normální, zejména v časných fázích, ale někdy i do pozdních stadií. Můžeme se setkat s atrofií hippokampu, amygdaly a striata před tím, než se rozvine fronto-temporální atrofie. U varianty s poruchami chování je poměrně charakteristická atrofie inzuly. V časných fázích mají významné postavení funkční zobrazovací metody mozku (SPECT / PET mozku), které mohou prokázat změny dříve, než dojde k atrofizaci tkáně. Alzheimerovu nemoc může odlišit pozitivní amyloidní PET mozku, protože u FTLD nejsou depozita beta-amyloidu v mozku. Amyloidní PET mozku je vhodné indikovat u osob mladších 65 let, kteří mají trvalý nebo progresivní nevysvětlenou mírnou kognitivní poruchu nebo atypickou či smíšenou prezentaci demence.

U **varianty s poruchami chování** se na SPECT/PET nebo MR mozku zobrazuje frontotemporální, často asymetrická hypoperfuzie nebo atrofie. U **neplynulé varianty** na MR mozku je atrofie frontoinzulární krajiny v dominantní hemisféře. U **sémantické varianty** je charakteristická nápadná atrofie většinou levého (obecně dominantního) temporálního laloku především v přední části a tedy výrazně asymetrická atrofie temporálních laloků. U **logopenické varianty** bývá atrofie v temporo-parietálně kolem Sylviovy rýhy v levé hemisféře.

- **Diferenciální diagnostika** Časná diagnostika je obtížná proti normálnímu stárnutí. Pokles paměťových nebo dalších kognitivních funkcí může být ovlivněn nebo způsoben řadou faktorů, aniž by se jednalo o konkrétní onemocnění (věk, vzdělání, aktuální psychický stav, spánkové poruchy, rentové tendence, malá motivace, spolupřítomnost deprese apod.). Obtížnost diagnózy je dána tím, že se můžeme setkat s normálními nálezy na různých pomocných metodách (kognitivní nebo neuropsychologické vyšetření, zobrazovací metody mozku, likvorové vyšetření), takže nemáme pozitivní podporu pro diagnózu. Proto je důležité komplexní posouzení včetně informací od blízké osoby.

Nejdůležitějšími podobnými jednotkami jsou Alzheimerova nemoc a psychiatrické diagnózy. Pro vícečetné překryvy někdy není možné odlišit FTLD od AN, u níž jsou dominující především poruchy krátkodobé paměti a mediotemporální postižení na zobrazovacích metodách mozku. Je třeba mít na paměti, že se obě neurodegenerace vyskytují poměrně často současně (např. ve 43 % u vinohradského souboru pacientů s neuropatologickou verifikací typů demence). Nízká koncentrace beta-amyloidu v mozkomíšním moku poukazuje na Alzheimerovu nemoc, zatímco velmi vysoké koncentrace celkového tau proteinu na Creutzfeldtovu-Jakobovu nemoc.

Obtížná diferenciální diagnostika je pro podobnosti s psychiatrickými nemocemi: obsedantně-kompulzivní porucha (opakované a kompulzivní chování), deprese (apatie, emoční stažení), bipolární porucha nebo schizofrenie (iluze a euforie), porucha pozornosti a hyperaktivity v dospělosti (ADHD) (poruchy pozornosti a exekutivních funkcí) nebo různé poruchy osobnosti (hraniční, disociální, schizoidní, závislá). Depresivní ladění se může současně vyskytovat jako komorbidita. U vaskulární demence mohou být klinické projevy podobné (dysexekutivní syndrom, psychomotorické zpomalení, parkinsonismus), a proto se opíráme o pozitivní nález rozsáhlých cévních změn na CT a MR mozku. Zobrazení mozku přispěje v diferenciální diagnostice normotenzního hydrocefalu. Demenci může imitovat delirium, u něhož bývá přítomen psychomotorický neklid, poruchy spánku a bdělosti a příznaky se vyvíjejí velmi rychle, s měnlivou intenzitou na rozdíl od demence.

- **Prognóza** Různé typy FLTD jsou nevyléčitelné a zhoršují kvalitu života nejen samotnému pacientovi, ale i jeho nejbližším osobám. Některé formy progredují velice pomalu, zřejmě i několik desetiletí. Délka onemocnění závisí na mnoha faktorech (nemožnost určit přesný začátek onemocnění, erudice lékaře ve správné diagnostice, použitá kritéria, neuropatologický podklad, premorbidní kognitivní rezerva, komorbidita aj.). Onemocnění obvykle trvá 6–11 let od prvních příznaků do smrti. Nejkratší dobou se vyznačují formy s onemocněním motoneuronu (2 roky). Delší trvání mají varianty s poruchami chování (3–4 roky) a řeči (neplynulá afázie 5 let a plynulá afázie – sémantická varianta více než 5 let).

PAMATUJ

Frontotemporální lobární degenerace je častější neurodegenerací mozku, než se dosud diagnostikuje.

LÉČBA

Neexistuje léčba, která by ovlivnila průběh onemocnění. *Inhibitory AChE* nejsou účinné. *Memantin* nezlepšuje ani neoddaluje progresi příznaků u FTLTD.

I když v ČR není schválena indikace inhibitory acetylcholinesterázy pro FTLTD, je vhodné vždy tuto léčbu zkusit s diagnózou smíšené demence Alzheimerovy a frontotemporální nebo atypické Alzheimerovy nemoci se zapsáním v zdravotnické dokumentaci. V obou případech tento krok poskytne důležitou informaci. Buď dojde ke zbrzdění progresu či dokonce k přechodnému zlepšení stavu, což znamená užitek pro pacienta a odpověď na cholinergní deficit při možné Alzheimerově nemoci, logopenické variantě FTLTD na podkladě histopatologických alzheimerovských nálezů nebo při alzheimerovské komoribilitě. V opačném případě zhoršení znamená nepřímou podporu, že se může jednat o jinou diagnózu, a to právě o FTLTD. Tento léčebný pokus lze tedy využít i jako pomocný diagnostický ukazatel *ex iuvantibus* při rozpacích mezi diagnózou atypické Alzheimerovy nemoci a FTLTD.

Poruchy chování se řeší symptomatickou léčbou. Vzhledem k serotonergnímu deficitu může být prospěšný **trazodon** v dávkách podle snášenlivosti a odpovědi, podávaný na noc vzhledem k jeho tlumivému efektu. Pacientovi a jeho příbuzným je nutné vysvětlit princip léčby, která spočívá v nalezení minimální dávky, která navozuje dobrý spánek. Začíná se třetinou tablety 150 mg, tj. dávka je 50 mg. Při nedostatečném efektu se zvyšuje na po třetinách až na celou tabletu. Pokud se objeví ranní nebo dopolední ospalost, znamená to předávkování a je naopak třeba třetinu tablety na noc ubrat. Pokud na trazodon pacienti nereagují, lze využít atypická antipsychotika (**quetiapin**, **risperidon** nebo **olanzapin**).

Pozn. Vzhledem k dopaminergnímu deficitu by racionální léčbou bylo užití methylfenidátu nebo atomoxetinu. Není to obecně doporučovaná léčba. Některé práce popisují příznivý efekt methylfenidátu. V ČR by se jednalo o léčbu mimo schválená indikační kritéria.

8.3 NEMOC S LEWYHO TĚLÍSKY

KLINICKÉ REPETITORIUM

- **Definice** Nemoc s Lewyho tělísky (LBD – Lewy body disease, často též demence s Lewyho tělísky) v sobě kombinuje příznaky Alzheimerovy a Parkinsonovy nemoci, tj. kognitivní a hybnou symptomatologii současně či v odstupu maximálně jednoho roku.

Jedná se o sporadické onemocnění staršího věku (po 60. roce věku) projevující se parkinsonským syndromem, který bývá již v časném stadiu (typicky do 12 měsíců od začátku příznaků) doprovázen těmito příznaky:

- rozvoj demence
- výrazné kolísání pozornosti, orientace i vědomí během dne
- vizuální halucinace
- bludy

Typická je také hypersenzitivita k antipsychotikům, po jejichž podání dochází k závažným projevům – porucha vědomí, rhabdomyolýza, akutní dystonie atd.

Psychotická symptomatologie i kognitivní deficit dobře reagují na inhibitory acetylcholinesterázy.

- **Klinický obraz** Svěbytným rysem je kolísání kognitivní výkonnosti v řádu minut, hodin nebo dnů, proto dvě stejná vyšetření v různém čase mohou dávat velmi odlišné výsledky. Opakované zrakové halucinace jsou vázané především na šero a noc. Časté jsou paranoidní bludy. Parkinsonský syndrom se projevuje převážně na dolních končetinách a je symetrický. Nebývá klidový třes. V noci v době REM spánku se namísto fyziologické relaxace svalstva objevují poruchy chování ve formě vykřikování a pohybování končetinami, jimiž nemocní pravděpodobně prožívají své sny.
- **Diagnostika** Při kognitivním vyšetření upoutají nápadné deficity zrakově-prostorových funkcí, které neodpovídají relativně uchované kognitivní výkonnosti (např. obkreslování pětiúhelníků nebo krychle nebo v testu kreslení hodin). Poruchy paměti se prohlubují až s postupem času. Na rozdíl od AN zde očekáváme na MR mozku naopak uchovanou velikost hippocampu. Na SPECT nebo PET mozku je charakteristická hypoperfuze nebo hypometabolismus především parietookcipitálně.
- **Diferenciální diagnostika** Nejasné případy nemoci s Lewyho tělísky lze odlišit od AN receptorovým SPECT s ioflupamidem (tzv. DatSCAN). U AN je normální, zatímco u hlavních příčin parkinsonského syndromu je snižená akumulace radionuklidu ve striatu (Parkinsonova nemoc, některé sekundární parkinsonské syndromy, nemoc s Lewyho tělísky).

LÉČBA

Léčba *inhibitory AChE* probíhá v ČR za podobných podmínek jako u AN při diagnóze G30.8 (varianta AN s Lewyho tělísky). Efekt memantinu je nejistý. Parkinsonské projevy se mohou ovlivnit pomalou titrací **levodopy**. U agonistů dopaminergních receptorů a amantadinu převažují nežádoucí účinky nad jejich příznivým efektem. Na poruchy chování vázané na REM spánek lze vyzkoušet **klonazepam** ve večerních hodinách. Nelze používat klasická antipsychotika, protože pacienti jsou na ně přecitlivělí (zhoršení hybnosti, apatie). Z atypických antipsychotik volíme **quetiapin** nebo **klozapin** v nízkých dávkách.

8.4 VASKULÁRNÍ DEMENCE

KLINICKÉ REPETITORIUM

- **Definice** Vaskulární demence (VD) a vaskulární kognitivní porucha (VKP) jsou heterogenní skupinou nemocí mozku, při kterých je úbytek mentálních schopností způsoben cévními mechanismy. Onemocnění VD znamená takovou tíži kognitivní dysfunkce, která je provázena zhoršenou autonomií pacienta. Hranice mezi vaskulární encefalopatií a AN nejsou zřetelné.

Relativně novým termínem VKP se označuje takový stupeň kognitivního deficitu, který ještě neovlivňuje funkční kapacitu osoby. Pokud pacient nemá příznaky kognitivního postižení jiné etiologie, nazýváme tento stav čistou VD nebo VKP, pokud není dementní. Jako smíšenou demenci označujeme stav, kdy pacient s neurodegenerativním onemocněním (např. AN) má větší rozsah cévního postižení mozku, než je obvyklé, a je zároveň předpoklad, že souvisí s kognitivními poruchami.

- **Epidemiologie** Může se vyskytovat ve své čisté formě vaskulární (odhaduje se na 10 %) nebo smíšené s dalšími příčinami demence, nejčastěji s AN (20–40 %, jiné prameny uvádějí 10–15 %).
- **Rizikové faktory, příčiny zhoršování** Rizikem pro rozvoj VKP a VD jsou samozřejmě obecné cévní rizikové faktory. Mezi hlavní vlivy patří hypertenze, ICHS, zejména fibrilace síní, kouření, cukrovka, hyperlipidemie a ateroskleróza. Zhoršování nastává v důsledku dlouhodobé hypoxie mozku nebo opakování iktů.
- **Etiologie a patogenetické mechanismy** Podkladem VD a VKP je onemocnění cév poškozující mozek.
- **Klinický obraz** V anamnéze pátráme po výskytu **iktů nebo tranzitorních ischemických atak**. Klíčovou informací je náhlý vznik různých ložiskových příznaků (hemiparéza, afázie, parestezie apod.). Cenným zjištěním je opakování těchto vaskulárních infarktů. Pozornost bychom měli zaměřit na přítomnost **cévních rizikových faktorů**. Častá je souvislost s ICHS, zejména s fibrilací síní. Ischemické projevy na jiných místech mimo mozkové řečiště (ICHS, ischemická choroba dolních končetin) podporují představu o generalizované ateroskleróze, a tudíž i naznačují, že řečiště mozku bude také postiženo. **Rodinný výskyt** cévních onemocnění mozku může poukazovat na dědičně podmíněný tzv. CADASIL. Cíleně je třeba se ptát na inkontinenci moči.

Zjišťování **krevního tlaku** je vhodné u každého pacienta s kognitivní poruchou, a zejména s VD nebo VKP. Při neurologickém vyšetření se zaměřujeme na přítomnost **ložiskových příznaků** (např. hemiparézu, faciální parézu). Další příznaky odpovídají **poškození pyramidové dráhy** nebo **extrapyramidových okruhů** (nejčastěji parkinsonský syndrom). Můžeme se setkat i s **frontální deliberací** nebo **pseudobulbárním syndromem**. Charakteristickým rysem je **zpomalení psychomotorického tempa**. Specifická porucha chůze v sobě kombinuje prvky pyramidové, extrapyramidové, mozečkové a apraktické, tzv. frontální porucha chůze či frontální apraxie chůze. Vyskytuje se u multiinfarktového postižení mozku a u subkortikální ischemické leukoencefalopatie. Pacienti popisují pocit nejistoty při chůzi, někdy doprovázený strachem z pádu. S jasnou poruchou chůze kontrastuje překvapivý nálezní normální hybnosti dolních končetin při vyšetřování vleže na lůžku.

U pacientů s vaskulární demencí jsou typické (nikoli specifické) **dvě poruchy kognitivních funkcí: porucha exekutivních/frontálních funkcí a zpomalení psychomotorického tempa**. Kognitivní příznaky závisejí na lokalizaci a rozsahu cévního postižení mozku.

Neexistuje žádná laboratorní zkouška, která by potvrdila, či vyloučila VD. Je však užitečné zjišťovat cévní rizikové faktory: glukóza, lipidový metabolismus, homocystein. Nálezy na CT nebo MR mozku jsou pro diagnózu VD nebo VKP rozhodující. Nacházíme několik typů změn v závislosti na lokalizaci a rozsahu postižení: subkortikální lakunární infarkty neboli lakuny z onemocnění tepen malého kalibru, kortikální infarkty z postižení cév velkého kalibru a splývající subkortikální nebo kortikální léze.

- **Diferenciální diagnostika** Pacienti s MKP a VKP mají neuropsychologickým vyšetřením objektivizovaný kognitivní deficit (větší než 1–2 směrodatné odchylky od věkově a vzdělanostně vázaných norem) a normální soběstačnost, ale liší se nálezy na zobrazení mozku. Je třeba vzít v úvahu, že změny na strukturálních zobrazeních mozku mohou mít jiný podklad než cévní (např. RS, PML). Cévní změny mohou být přítomny nejčastěji v souvislosti s cévními rizikovými faktory (hypertenze, ICHS, cukrovka, kouření) nebo jsou projevem vaskulitid či vaskulopatií. Existují osoby s rozsáhlou leukoaraiózou, které nemají závažnější kognitivní úbytek.
- **Prognóza** Vývoj VKP a VD závisí na mnoha faktorech (typ a rozsah vaskulárního postižení mozku a dalších orgánů, především srdce, komorbidity, kompenzace cévních rizikových faktorů apod.).

KLASIFIKACE

Pro diagnózu VD existuje řada kritérií, ale pro nízkou senzitivitu nebo podobnosti s kritérii pro AN nejsou pro běžnou klinickou praxi použitelná.

Existuje několik forem cerebrovaskulárního postižení, které mohou vést k demenci – demence při strategicky umístěném infarktu, vícečetná ložiska (multiinfarktová demence), subkortikální ischemická leukoencefalopatie, demence rozvíjející se po iktu, hereditární vaskulární demence (autozomálně dominantní dědičná mozková angiopatie se subkortikálními infarkty a leukoencefalopatií – CADASIL), formy mozkové amyloidní angiopatie.

LÉČBA

Cíle léčby jsou shodné jako u AN. Léčebné úsilí zaměřujeme na ovlivňování předpokládaných příčin VD nebo VKP, tedy především na ovlivnění cévních rizikových faktorů. Přestože existují doklady o částečných efektech *inhibitorů AChE* u pacientů s VD, v ČR není možné je podávat z prostředků zdravotního pojištění. Pro nedostatek důkazů nejsou doporučeny ani vazoaktivní látky (např. pentoxifylin), ASA a antagonisté kalciových kanálů.

8.5 LIMBICKÁ ENCEFALOPATIE S PROTEINEM TDP-43 VÁZANÁ NA VĚK

KLINICKÉ REPETITORIUM

- **Definice** Limbická encefalopatie s proteinem TDP-43 vázaná na věk (LATE – limbic predominant age related TDP-43 encephalopathy) je nedávným pokusem definovat novou jednotku, která má řadu znaků podobných s Alzheimerovou nemocí. Hlavní odlišností je patologické ukládání jaderné bílkoviny s názvem TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) v limbických oblastech mozku u osob ve vyšším věku, zejména po 85. roce. Přitom nejsou přítomny neuropatologické znaky AN.
- **Epidemiologie** Prevalence LATE se zvyšuje s věkem. Postihuje asi třetinu osob starších 85 let.
- **Etiologie a patogenetické mechanismy** U LATE dochází k ukládání proteinu TDP-43 v limbických strukturách (amygdale a hippokampu) a středním frontálním gyru. Tyto změny se často druzí s dalšími

patologickými změnami (senilní plaky a neurofibrilární klubička, Lewyho tělíska, vaskulární postižení), které jsou často mylně pokládány za jedinou příčinu syndromu demence. Obzvláště častá je kombinace LATE s AN. Ovšem patologie TDP-43 je také přítomna u starších osob bez kognitivních změn. S LATE jsou sdruženy genetické variace v pěti genech: GRN, TMEM106B, ABCC9, KCNMB2 a APOE.

- **Klinický obraz** Izolovaný LATE bez výskytu dalších neuropatologických změn se projevuje amnestickým syndromem. Jedná se o poruchu epizodické paměti (zjistitelné např. testem ALBA), ale rozvinout se může i mírná porucha sémantické paměti (lze nalézt např. testem POBAV nebo slovní produkci zvířat). Pracovní paměť bývá rovněž postižena (při využití např. testu opakování číselných řad nebo věty v testu ALBA). Pacienti s LATE mají také frontální neuropsychiatrické příznaky, zejména ve spojitosti s dalšími neuropatologickými změnami. Pokud jsou k LATE přítomny další neuropatologické komorbidity, klinický obraz má široké spektrum příznaků.
- **Diagnostika** Rozpoznat LATE je obtížné až nemožné ze tří hlavních důvodů:
 - 1) příznaky jsou podobné jako u AN
 - 2) neexistuje vyšetření jednoznačně podporující tuto možnost
 - 3) LATE je často provázeno dalšími neuropatologickými změnami způsobujícími překryv klinických příznaků.
 Na diagnózu LATE můžeme pomýšlet, pokud se jedná o osoby ve vyšším věku nad 80 let a o progresivní zhoršování paměti, které je izolované bez dalších kognitivních příznaků. I zde se však objevuje postižení dalších kognitivních domén, zejména v pozdějších stadiích nemoci. Na MR mozku je střední až závažná mediotemporální atrofie a na PET mozku mediotemporální hypometabolismus. Amyloidní PET mozku je negativní a likvorový triplet je normální.
- **Diferenciální diagnostika** Alzheimerova nemoc je pravděpodobnější, pokud se k progresivnímu zhoršování paměti postupně přidávají příznaky z dalších kognitivních domén, např. řeč, exekutivní a zrako-prostorové funkce. Když mají pacienti současně LATE a AN, rychleji a agresivněji progreduje jejich paměťové postižení, celkový kognitivní pokles a hippocampální atrofie, než když by se jednalo o pacienty s izolovanou LATE nebo AN. Proto se podezření na LATE zvyšuje při sledování v dlouhodobém průběhu. V jedné nedávné retrospektivní studii byly srovnávány tři podskupiny: pouze LATE (n = 31 pacientů, 5 %), AN (n = 393, 57 %) a LATE s AN (n = 262, 38 %). Z toho vyplývá, že čistá izolovaná encefalopatie LATE je vzácná. Proti zbývajícím skupinám u pacientů s LATE začala kognitivní porucha ve vyšším věku (průměrně 81 let), na začátku měli spíše normální kognitivní funkce podle MMSE a méně si stěžovali na poruchy paměti a žili déle (7 let oproti 6 rokům). Protein TDP-43 se ukládá nejen u LATE, ale také u FTLD. Obě jednotky se ale liší anatomickými, klinickými, epidemiologickými a genetickými znaky.

LÉČBA

Kauzální léčba není k dispozici. Efekt inhibitorů AChE není znám. Uvažuje se ale o možném příznivém ovlivnění podobně jako u nemoci s Lewyho tělísky. Nejsou doklady, které by potvrdily účinnost memantinu.

8.6 PRIMÁRNÍ TAUOPATIE VÁZANÁ NA VĚK

KLINICKÉ REPETITORIUM

- **Definice** Primární tauopatie vázaná na věk (PART – primary age related tauopathy) je neuropatologickou jednotkou, která se rovněž odlišuje od Alzheimerovy nemoci. V mozcích je detekováno ukládání pouze tau proteinu, nikoli beta-amyloidu, a proto nejsou naplněna kritéria AN. Zvažuje se, že se jedná o prvotní stadium AN, u něhož by se později ukládal beta-amyloid s následným rozvojem AN.
- **Epidemiologie** Prevalence PART se zvyšuje s věkem, zejména po 80. roce (20–25 %, u osob starších 85 let byla tato diagnóza ve 22 %).
- **Etiologie a patogenetické mechanismy** U PART dochází s rostoucím věkem k ukládání tau proteinu v mozkové tkáni, především hippokampu a entorinální kůře.
- **Klinický obraz** Onemocnění PART se vyskytuje u velmi starých osob. Může být provázena normálními kognitivními funkcemi nebo se projevuje jako mírná kognitivní porucha zejména u osob ve věku vyšším než 80 let. Málokdy se setkáme s výrazným postižením kognice. Kognitivní porucha začíná v pozdním věku (průměrně 88 let). Z hlediska poklesu paměti, řeči, zrakově prostorových funkcí a skóre MMSE bývá průběh PART proti AN pomalejší. Pozornost a exekutivní funkce se výrazněji zhoršují, ale srovnatelně s pacienty s AN.
- **Diagnostika** Rozpoznat klinicky PART je obtížné až nemožné. V mozkomíšním moku může být zvýšen celkový nebo fosforylovaný tau protein, zatímco beta-amyloid má normální koncentrace. PET mozku je pozitivní pro tau proteiny a negativní pro detekci beta-amyloidové nálože.

LÉČBA

Kauzální léčba není známa.

8.7 PROGRESIVNÍ SUPRANUKLEÁRNÍ OBRNA

KLINICKÉ REPETITORIUM

- **Definice** Progresivní supranukleární obrna (PSP) je vzácné neurodegenerativní onemocnění, které se řadí mezi tauopatie. Prevalence je 5/100 000 obyvatel. Přítomna je abnormální agregace hyperfosforylovaného proteinu 4R-tau. Maximum degenerativních změn je v substantia nigra, subthalamickém jádru a mezencefalu.
- **Klinický obraz** Mezi hlavní klinické projevy patří atypický parkinsonský syndrom s extenčním až hyperextenčním držením trupu a šíje, s přítomností dystonie. Typický je časný rozvoj posturální instability s četnými pády, většinou nazad (do tří let po vzniku prvních příznaků nemoci). Dochází k rozvoji těžké dysartrie, nesoběstačnosti v základních denních aktivitách, objevuje se kognitivní deficit jdoucí postupně do obrazu demence (charakteristická je přítomnost prefrontálních projevů jako příznak potlesku, úchopu, imitace, utilizace, psychomotorické zpomalení, dysexekutivní syndrom, perseverace). Typická je supranukleární pohledová obrna, kde má diagnostický význam především neschopnost vertikálního pohledu směrem dolů při zachovalých okulocefalických reflexech. Nemocní mají zvláštní výraz obličeje, způsobený obličejovou dystonií a pohledovou parézou. Lze jej charakterizovat jako „strnulý, užaslý“ s velmi řídkým mrkáním a otáčením celé hlavy za sledovaným podnětem.

- **Diagnostika** Typickým nálezem na MR mozku je atrofie mezencefala patrná na sagitálním nebo transverzálním řezu. Receptorový SPECT (DatSCAN) prokazuje úbytek presynaptických dopaminergních zakončení ve striatu.

LÉČBA

Kauzální léčba není. Typická je nepřítomná, špatná nebo postupně mizející odpověď na léčbu levodopou. Onemocnění je progresivní a snahou je ovlivnit nepříznivé doprovodné příznaky. Důležitá je fyzioterapie.

- Na *parkinsonský syndrom* je možné vyzkoušet **levodopu** (zvyšovat do vysokých dávek, až do 2–3 g/den) či **amantadin** (do 600 mg/den).
- *Posturální instabilita* a pády se řeší úpravou prostředí k prevenci zranění. Doporučuje se používání pomůcek (chodítka atd.). Někdy pozorujeme příznivý efekt amantadinu na chůzi a stabilitu. Anticholinergika jsou vzhledem k rozvoji demence nevhodná.
- Na *kognitivní poruchy* účinná terapie neexistuje.
- Při výskytu *inkontinence* se podává urologická léčba podle charakteru obtíží; zavádí se epicystostomie či permanentní katétr.
- *Dysfagie/kachektizace* se řeší podáváním vysokoenergetické stravy s vhodnou konzistencí k polykání (sipping), případně se doporučí zavedení PEG.
- *Dystonie* lze ovlivnit do určité míry aplikací **botulotoxinu**, ale pozor na případné zhoršení dysfagie. Dále se může použít amantadin v dávce do 600 mg/den.

8.8 KORTIKOBAZÁLNÍ DEGENERACE

KLINICKÉ REPETITORIUM

- **Definice** Kortikobazální degenerace je tauopatie, která se manifestuje především extrapyramidovými příznaky a projevy z dysfunkce parietální kůry. Termín kortikobazální syndrom je určen pro podobný soubor příznaků, u nichž neznáme neuropatologický podklad.
- **Klinický obraz** Klinický obraz ovládá nápadně asymetrický parkinsonský syndrom s převahou rigidity a akineze. Typickou postiženou korovou oblastí je parietální kůra, proto se často setkáváme s apraxií nebo poruchou čítí (astereognózie). Objevuje se myoklonus nebo fenomén cizí ruky, která vykonává samovolné pohyby bez možnosti ovlivnit je vůlí. Někdy je přítomna afázie a frontální symptomatologie.
- **Diagnostika** Na SPECT mozku je asymetrická hypoperfúze s převahou parietálně. Asymetrii frontální a parietální atrofie lze pozorovat na MR mozku.

LÉČBA

V léčbě se může zkoušet **levodopa**, **serotonergní antidepressiva**, **agonisté dopaminergních receptorů** a **amantadin**. Při kognitivním postižení, zejména epizodické paměti, jsou vhodná kognitiva (pro možnost atypické fokální varianty Alzheimerovy nemoci).

8.9 NORMOTENZNÍ HYDROCEFALUS

KLINICKÉ REPETITORIUM

- **Definice** Normotenzní hydrocefalus (NTH) je onemocnění způsobené nerovnováhou mezi produkcí a vstřebáváním mozkomíšního moku. Přitom se rozšiřují mozkové komory, aniž by se zvyšoval nitrolební tlak a objevily se klasické příznaky nitrolební hypertenze.
- **Epidemiologie** Normotenzní hydrocefalus se manifestuje především ve středním a vyšším věku. Je velmi vzácný u pacientů mladších 60 let a postihuje více muže. Prevalence v seniorské populaci je 0,1–2,9 %.
- **Etiologie a patogeneze** I přes intenzivní výzkum zůstává patofyziologie onemocnění nejasná.
- **Klinický obraz** Hlavní komplex příznaků sestává ve své typické podobě z klinické trias: **porucha chůze, demence a inkontinence**. Většinou se však setkáme s neúplným vyjádřením, takže je třeba pomýšlet na toto onemocnění i při jediném příznaku z této trias. V anamnéze nepředcházejí onemocnění, která vyvolávají ventrikulomegalii (subarachnoidální krvácení, meningitida apod.), která se vyskytují např. u obstrukčního hydrocefalu. Jako první se obvykle objeví porucha chůze, která je také nejčastějším příznakem. Jedná se o frontální typ postižení chůze (apraxii), který je blíže popsán u vaskulárního parkinsonského syndromu. Šouravá chůze je nestabilní a zhoršuje se při otáčení. Následuje kognitivní porucha a inkontinence moči. **Kognitivní postižení** se projevuje nejvíce v pomalém psychomotorickém tempu, poruše pozornosti a exekutivních funkcí. Paměť je narušena mírněji, jde zejména o pracovní paměť související s pozorností. Hyperaktivní močový měchýř vede k polakisurii a zvýšené nykturii, urgentní mikci až inkontinencí. Ve vzácných případech se může objevit inkontinence stolice. Někteří pacienti ovšem sfinkterové obtíže nikdy nemají. Příznaky se plynule zhoršují, pokud není včas provedena zkratová operace.
- **Diagnostika** Diagnóza je založena na klinickém nález (typická trias), CT či MR průkazu rozšířeného komorového systému. Obvykle se ukáže izolované rozšíření celého komorového systému při vymizelých či zúžených subarachnoidálních prostorách na konvexitách, zejména ve vertexu, někdy s průkazem trans-ependymálního přestupu kolem postranních komor. Důležitými testy jsou lumbální punkce s evakuací až 50 ml mozkomíšního moku (provádí se na neurologii) a likvordynamické testy (lumbální infuzní test – LIT a lumbální drenáž), které provádějí neurochirurgická pracoviště.

LÉČBA

Normotenzní hydrocefalus je při včasné diagnostice ojedinělou formou léčitelné demence. Medikamentózní léčba neexistuje. Jediná účinná léčba je neurochirurgická, kdy včasné **zavedení drenáže** dokáže progresi nemoci nejen zastavit, ale pacientův stav výrazně zlepšit. Zavádí se ventrikulo-peritoneální nebo ventrikulo-atriální zkrat, k němuž se přistupuje na základě pozitivního výsledku LIT. Potvrzením správné diagnózy je zlepšení stavu po zavedení zkratu.

8.10 CREUTZFELDTOVA-JAKOBOVA NEMOC

KLINICKÉ REPETITORIUM

- **Definice** Jde o sporadicky se vyskytující, smrtelné neurodegenerativní onemocnění, označené jako transmisivní spongiformní encefalopatie. Typická trias zahrnuje: rychle progredující demenci, myoklonus/ataxii a typické změny na EEG.
- **Epidemiologie** Jde o velmi vzácné onemocnění. Sporadickou formou jsou postiženi 1–2 pacienti/1 milion obyvatel během jednoho roku. Ve starším věku — nad 65 let — je výskyt 5/1 milion obyvatel/rok.
- **Etiologie a patogenese** Patří mezi prionové nemoci. Hlavními znaky jsou hromadění patogenního prionového proteinu, histopatologické projevy degenerace neuronů a spongiózní (houbovitě) změny mozku. Rozlišují se tři typy nemoci: sporadická, genetická a náhodně přenesená. Nejvíce je sporadických případů, kdy není známa příčina ani vztah k prionovému onemocnění zvířat. Jen asi 10–15 % případů má genetický podklad.
- **Klinický obraz** Na onemocnění pomýšlíme při velice rychlé progresi demence v kombinaci s dalšími neurologickými projevy z různých systémů: pyramidové a extrapyramidové postižení, mozečkové a zrakově prostorové deficity, myoklonus, epilepsie, poruchy řeči apod. Charakteristické je zhoršování příznaků viditelné během týdnů a někdy dokonce dnů. Úmrtí nastává do jednoho roku.
- **Diagnostika** Typickým EEG nálezem jsou generalizované trifázické nebo polyfázické komplexy, které se periodicky opakují. Při negativním záznamu je vhodné opakované vyšetření. V mozkomíšním moku by měl být zvýšen protein 14–3–3, což nebývá vždy. Problémem je nespecifita této bílkoviny, která obecně odráží rychlý rozpad mozkové tkáně jakékoli etiologie (např. u iktu, neuroinfekcí). Užitečným ukazatelem masivní neurodegenerace mozku je extrémně zvýšená koncentrace celkového tau proteinu, na rozdíl od normální koncentrace fosforylovaného tau proteinu. Při vyšetření MR mozku je na sekvenzi DWI nebo FLAIR patrný zvýšený signál v oblasti bazálních ganglií (typicky v putamen a ncl. caudatus) a v kůře s převahou frontálně a inzulárně (tzv. korové proužky).
Podezření na toto onemocnění je třeba ověřit histopatologickým vyšetřením mozku. Pitva mozku je povinná a vyplývá ze zákonné povinnosti. V případě úmrtí je nutné žádat pitvu mozku a dopravit mozek nebo tělo co nejdříve do Národní referenční laboratoře pro prionové choroby na patologické oddělení Fakultní Thomayerovy nemocnice v Krči. Zde je ověřena prionová nemoc nebo je stanovena jiná příčina demence.
- **Prognóza** Jedná se o neléčitelné onemocnění s infaustní prognózou.

LÉČBA

Onemocnění rychle progreduje, případná léčba je pouze symptomatická.

8.11 PORUCHY POZORNOSTI A HYPERAKTIVITY

KLINICKÉ REPETITORIUM

- **Definice** Porucha pozornosti a hyperaktivity (ADHD — attention deficit/hyperactivity disorder) je chronické neurovývojové onemocnění, které se projevuje značnou mírou nepozornosti a nebo naopak hyperaktivity a impulzivity v dětském věku a v 60 % přetrvává do dospělosti. Onemocnění je nedostatečně diagnostikováno a léčeno, zejména v dospělém věku. Může být provázáno poruchami paměti, a to

zejména pracovní paměti, a proto se v klinické praxi může manifestovat nejčastěji jako subjektivní stížnost na poruchy soustředění nebo paměti nebo mírná kognitivní porucha. Typické je to, že tato kognitivní porucha neprogreduje na rozdíl od neurodegenerativních demencí.

- **Epidemiologie** Prevalence se odhaduje mezi 1 a 8 %. V dětství je ADHD diagnostikována 3–5× častěji u chlapců než dívek (incidence 3:1). V dospělosti se poměr vyrovnává.
- **Etiologie a patogenetické mechanismy** Porucha vzniká interakcí mezi genetickými faktory a vlivy prostředí. Genetická predispozice je výrazná (77 %) s předpokládanou polygenní dědičností. Zevní vlivy jsou pravděpodobně zodpovědné za 20–30 % případů ADHD. Z vlivů prostředí je za rizikový faktor považována expozice alkoholu, drogám a kouření během těhotenství, nekorigovaná hypertenze a vysoká míra stresu v graviditě, předčasný porod, poranění mozku při porodu, nízká porodní hmotnost a úrazy hlavy v časném postnatálním období. Klinické příznaky ADHD jsou způsobeny strukturálními a funkčními odchylkami v prefrontálním kortexu a subkortikálních oblastech, které se podílejí na řízení exekutivních funkcí. Předpokládá se, že značná část potíží je spojena s poruchou ve fronto-striato-thalamo-kortikálních okruzích, které jsou důležité pro regulaci behaviorálních odpovědí, pozornosti a bdělosti. Hlavními neurotransmitery v těchto oblastech jsou dopamin a noradrenalin. Uvažuje se o tom, že hypofunkční katecholaminová projekce z oblasti bazálních ganglií do prefrontálního kortexu má za následek relativní hypoaktivitu kortikálního dopaminergního systému a relativní hyperaktivitu striatálního dopaminergního systému.
- **Klinický obraz** Podkladem ADHD je nedostatečná inhibice, z čehož vyplývají hlavní příznaky, mezi které patří nadměrná míra nepozornosti, hyperaktivity a impulzivity v dětství. Do dospělosti přetrvává především nepozornost (60 %), zatímco ustupuje hyperaktivita (v 70 %) a impulzivita (v 70 %). **Nepozornost** vede k roztržitosti, špatnému nakládání s časem a plánování úkolů. Pacienti s ADHD nejsou schopni potlačit rušivé myšlenky a podněty, odložit akci a odměnu, podřízovat své chování vnitřní kontrole. Mají problémy s výběrem informací a s jejich dalším zpracováním. Výrazem nedostatečného útlumu v chování je také impulzivita, nízká frustrační tolerance a hledání nových podnětů. **Hyperaktivita** v dospělosti má často charakter vnitřního neklidu nebo potřeby neustále provádět nějakou činnost. Jde o neřízenou, nadměrnou a bezúčelnou pohybovou aktivitu nebo se jedná o trvalý hlasový neklid. **Impulzivita** v dospělosti vede k abúzu návykových látek a nezodpovědnému chování. Někdy se může objevit podrážděnost a agresivita. Setkáváme se s netrpělivostí, prchlivostí, nízkou frustrační tolerancí, výbuchy hněvu, emoční impulzivitou a labilitou. Zhoršují se exekutivní funkce, které se týkají plánování, řešení problémů, sebeovládání, včetně inhibice nepřiměřených odpovědí a řízení emocí. Pacient mění aktivitu, zaměstnání a vztahy, je chaotický, neschopen hospodařit s penězi a časem. U ADHD je vysoká míra psychiatrických komorbidit. V 75 % je nacházející úzkostná, depresivní porucha, disociální porucha osobnosti, zneužívání psychoaktivních látek apod. Důvodem může být, že neschopnost filtrace podnětů způsobuje právě úzkosti a deprese z toho, že nedovedou fungovat tak dobře jako ostatní.

Rodinná anamnéza je velmi důležitá, protože se podobné příznaky mohou vyskytovat u více členů rodiny. Potomci zejména v dětském věku mohou mít klasické příznaky nebo už tuto poruchu mají dokonce diagnostikovanou. Podle toho je pak možné diagnostikovat ADHD u rodiče. Jindy dospělý potomek může popsat příznaky u svého rodiče slučitelné s diagnózou ADHD ve stáří, což lze podpořit vyplněním dotazníku Sebeuposuzovací škály příznaků ADHD u dospělých.

U pacientů s ADHD jsou časté závislosti na návykových látkách (drogách, alkoholu) nebo psychiatrické komorbidity.

Mezi hlavní příznaky ADHD patří nepozornost (porucha soustředění). Pacienti s ADHD se často věnují nedůležitým podnětům a přesouvají pozornost z jednoho tématu na druhé („Každou chvíli se musím koukat na mobil a stojí mi práce“). Mohou se také vyskytovat subjektivní poruchy paměti, ale výsledky

■ **Tabulka 8.4** Časté příznaky ADHD v dospělosti

Mezi 10 častých příznaků ADHD v dospělosti patří:	
1.	potíže se soustředěním
2.	zapomínání a ztrácení věcí
3.	neustálé pozdní příchody
4.	rizikové chování a vyhledávání rizikových aktivit
5.	netrpělivost při naslouchání
6.	neschopnost prioritizace
7.	problémové vztahy
8.	psychomotorický neklid
9.	problémy s pamětí
10.	afektivní a emoční labilita

kognitivních testů bývají normální. Pacienti dokážou velmi dobře popisovat své nedostatky a kognitivní potíže v běžném životě, tj. pamatují si je dobře. Někdy zmiňují velké množství myšlenek, které nelze zastavit nebo je trápí myšlenkový chaos („Lítají mi myšlenky a nedovedu fungovat“). Mohou skákat druhému člověku do řeči, mají vnitřní neklid a zvýšenou potřebu pohybu. S hyperaktivitou se v dospělosti na rozdíl od dětství již nesetkáváme.

- **Diagnostika** ADHD v dospělosti se rozpoznává podle klinických příznaků, které jsou konkretizovány v diagnostických kritériích. Diagnóza vychází ze sebeposouzení a posouzení příznaků lékařem podle diagnostických kritérií. Občas lidé přicházejí sami aktivně do psychiatrických ambulancí s tím, že si o tom přečetli na internetu. Specifická etiologie tohoto syndromu není známa a neexistuje jednoduchý diagnostický test. V tabulce 8.4 je uvedeno 10 častých příznaků ADHD v dospělosti.

Je vhodné nechat vyplnit Sebehodnotící dotazník o ADHD pro dospělé osobu (AASRS – Adult ADHD Self-Report Scale). Otázky se dají zodpovědět snadno a rychle, a přitom pokrývají hlavní příznaky. Samotná osoba hodnotí každou otázku na 5stupňové škále od nikdy až po velmi často. Diagnóza ADHD by měla být zvažována i v případě, že nebyla diagnostikována v dětství, důležitější je přetrvávání příznaků. Vhodné je také doplnění informací z okolí pacienta.

Při vyšetření tito pacienti hůře udržují soustředění na téma, zejména při testování, bývá snadné odvést pozornost jiným podnětem (snadná distraktibilita). V neuropsychologickém vyšetření mohou být zachyceny poruchy pozornosti.

Na běžné MR mozku je normální obraz. Jinak je zjišťován menší objem (–3,5 %) objem mozku a mozečku, zmenšený objem v bazálních gangliích (nc. caudatus, globus pallidus), hlavně vpravo a zmenšené corpus callosum. Na SPECT mozku je zachytitelná hypoperfúze v prefrontální kůře anteromediálně, levém temerálním laloku vpředu a v pravé inzulární kůře.

- **Diferenciální diagnostika** Onemocnění ADHD se vyskytuje s řadou komorbidit: porucha nálady, úzkost, psychotické projevy, organické duševní poruchy, zneužívání psychoaktivních látek, poruchy osobnosti či onemocnění autistického spektra. Pro častou pokleslou náladu může připomínat bipolární afektivní poruchu. Poruchy pozornosti, dysexekutivní syndrom a poruchy paměti se vyskytují také u FTLD.

- **Prognóza** Je dána vysokou psychiatrickou komorbiditou více než samotnou diagnostickou jednotkou. V poslední době se ukazuje souvislost mezi ADHD a demencemi. Rodiče dětí s ADHD mají 1,5násobné riziko rozvoje Alzheimerovy nemoci, což platí obecně pro jakékoli demence. Naopak novým rizikovým faktorem demence by mohla být přítomnost ADHD. Osoby s ADHD mají zvýšené riziko rozvoje demence 3× a mírné kognitivní poruchy až 6×.

PAMATUJ

Porucha pozornosti a hyperaktivity (ADHD) se může vyskytovat i v dospělém a dokonce starším věku. V důsledku poruch pozornosti a paměti je důležitou diferenciální diagnózou.

Strategie léčby

Při podezření na ADHD je vhodné odeslat pacienta do psychiatrické péče, nejlépe se zkušenostmi s onemocněním a léčbou. Diagnóza má být stanovena podle současných kritérií DSM nebo vodítek v MKN. U dospělých by měly být potvrzeny příznaky ADHD přetrvávající již z dětství. Je vhodné potvrzení třetí stranou. Diagnóza by neměla být stanovena pouze na základě přítomnosti jednoho nebo několika příznaků ADHD. Na základě klinického zhodnocení by pacienti měli mít ADHD přinejmenším střední závažnosti projevující se alespoň středně závažným funkčním postižením ve dvou nebo více oblastech (např. sociální, akademické nebo pracovní fungování), které ovlivňuje několik oblastí života jedince.

LÉČBA

Lze použít léky ovlivňující dopaminergní nebo noradrenergní neurotransmisi buď přímým agonistickým působením na receptory nebo inhibicí zpětného vychytávání monoaminů. Principem léčby je posílení funkce mozkové kůry, která pak účinněji tlumí další struktury. Tak se redukuje hlavní příznaky ADHD.

Ze stimulancií je vhodný **methyلفenidát**, který zabraňuje zpětnému vychytávání dopaminu a posiluje katecholaminový přenos v určitých částech mozku. Pro krátký poločas (2–3 h) se musí podávat vícekrát denně. Proto je preferována léková forma methylfenidátu s dlouhodobým uvolňováním a s poločasem 12 hodin. V Evropě včetně ČR je možné methylfenidát podávat jen v indikaci léčby ADHD u dětí a dospívajících, není schválen pro použití u dospělých nebo starších osob. Bezpečnost a účinnost u této věkové skupiny nebyla dosud stanovena. Používané dávky jsou 5–60 mg/den ve 2–3 denních dávkách vzhledem ke krátkému poločasu. Začíná se dávkou 5 mg 1–2× denně a po týdnu se zvyšuje o 5–10 mg s pečlivým vyhodnocováním efektu a titrováním optimální dávky. Zlepšení se objevuje již během prvního týdne. Nedojde-li ke zlepšení do jednoho měsíce, doporučuje se léčbu ukončit. Pro podání dospělým s ADHD je v ČR schváleno pouze podání **methyلفenidátu OROS**, pokud jím byli pacienti úspěšně léčeni již v dětství nebo adolescenci. Začíná se dávkou 18 mg (1 tobolka) a postupně se po týdnu titruje do maximální dávky 54 mg / 24 h. Mezi relativně časté

nežádoucí účinky patří nespavost, snížená chuť k jídlu a bolesti břicha. Dále se mohou objevit bolesti hlavy, ospalost nebo závratě, mírné zvýšení tlaku a pulsu.

Atomoxetin není klasické psychostimulans. Selektivně inhibuje presynaptický noradrenergický transportér s predilekční aktivitou v prefrontálním kortexu. Tím se zvyšuje synaptická koncentrace noradrenalinu, ale také dopaminu. Podává se jednou denně, někdy je vhodné doplnit odpolední dávku. Nástup účinku atomoxetinu je někdy časný, jindy oddálený od jednoho týdne až po dobu 12–24 týdnů. Jeho klinický efekt u dospělých s ADHD je významný. Zlepšuje exekutivní funkce oproti placebu. Zahajuje se dávkou 40 mg denně. Po jednom týdnu je možné podávat 60 mg/den ráno nebo v rozdělených dávkách. Za 2–4 týdny lze zvýšit až na 80–100 mg, pokud to vyžaduje klinický stav. Atomoxetin může ovlivnit srdeční tep a krevní tlak. Z těchto důvodů je nutné pečlivě odebrat anamnézu (včetně posouzení souběžné medikace, komorbidit a rodinné anamnézy náhlé smrti nebo maligní arytmie) a vyloučit kardiovaskulární onemocnění. Pokud počáteční nálezy naznačují předchozí nebo současné kardiovaskulární onemocnění, je nutné další vyšetření specialistou.

Kontraindikacemi methylfenidátu OROS a atomoxetinu jsou závažné nebo preexistující kardiovaskulární nebo cerebrovaskulární onemocnění, glaukom, léčba inhibitory monoaminoxidázy, feochromocytom, přecitlivělost na složky přípravku. U methylfenidátu OROS je další kontraindikací hypertyreóza, tyreotoxikóza, diagnóza nebo anamnéza těžké depresivní poruchy, anorexie, sebevražedné tendence, psychotické symptomy, mánie, schizofrenie, poruchy osobnosti (hraniční), nestabilní těžká a epizodická bipolární afektivní porucha.

Účinnost léčby methylfenidátem a atomoxetinem je 60–75 %. Celkový efekt obou léčiv je přibližně stejný. Preskripce je ve speciálním režimu a podléhá opatřením pro skupinu omamných a psychotropních látek. V průběhu léčby je třeba monitorovat potenciální nežádoucí účinky (zejména kardiovaskulární) a lékové interakce. Léčba komorbidní psychiatrické poruchy nevylučuje současnou léčbu ADHD a naopak. Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud je efektivní, s každoročním vyhodnocováním účinnosti a snášenlivosti.

V dalším kroku lze zvážit podání ostatních psychofarmak (**bupropion** s prodlouženým uvolňováním, **modafinil**, **guanafacin**, **desipramin**, **risperidon**). Kromě farmakoterapie je důležitá také psychoterapie.

LITERATURA

1. Bartoš A, Brůžova M, Fialova L. Hraniční koncentrace likvorového tripletu tau proteinů a beta-amyloidu 42 v dia gnostice Alzheimerovy nemoci a dalších neurodegenerativních demenci. *Cesk Slov Neurol N.* 2022;85/118(6):511–13.
2. Bartoš A, Diondet S. Sensitive Amnesia Light and Brief Assessment (ALBA) is a valid three-minute test of four tasks indicative of mild cognitive deficits. *Neurologia*, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2023.02.007>
3. Bartoš A, Diondet S. Sensitive written hedgehog PICTURE Naming and Immediate Recall (PICNIR) as a valid and brief test of semantic and short-term episodic memory for very mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis.* 2024;102(2):396–410.
4. Bartoš A, Diondet S. Test Amnesia Light and Brief Assessment (ALBA) – druhá verze a opakovaná vyšetření. *Cesk Slov Neurol N.* 2020;83/116(5):535–43.

5. Bartoš A, Polanská H. Správná a chybná pojmenování obrázků pro náročnější test písemného Pojmenování obrázků a jejich vybavení (dveřní POBAV). *Cesk Slov Neurol N*. 2021;84/117(2):151–63.
6. Bartoš A, Smětáková M, Říčný J, et al. Možnosti stanovení likvorového tripletu tau proteinů a b-amyloidu 42 metodami ELISA a orientační normativní vodítka. *Cesk Slov Neurol N*. 2019;82(5):533–40.
7. Bartoš A. Certifikovaná metodika Ministerstvem zdravotnictví v r. 2024. Test Amnesia Light and Brief Assessment (ALBA) Osvědčení č. 10 o uznání uplatněné certifikované metodiky v souladu s podmínkami platné Metodiky hodnocení výsledků výzkumných organizací a hodnocení výsledků ukončených programů bylo vydáno pod Č.j.: MZDR 13821/2024-2/VVD. <https://mzd.gov.cz/kognitivni-test-alba/>
8. Bartoš A. Dvě původní české zkoušky k vyšetření paměti za tři minuty: Amnesia Light and Brief Assessment (ALBA). *Cesk Slov Neurol N*. 2019;82:420–9.
9. Bartoš A. Inovativní a původní české kognitivní testy Amnesia Light and Brief Assessment a Pojmenování obrázků a jejich vybavení. *Medicína pro praxi*. 2022;19(1):50–57.
10. Bartoš A. Kognitivní funkce, soběstačnost a kognitivní syndromy. *Psychiatrie pro praxi*. 2022;23(2):91–97.
11. Bartoš A. Netestuj, ale POBAV: písemné záměrné Pojmenování OBRÁZKŮ A jejich Vybavení jako krátká kognitivní zkouška. *Cesk Slov Neurol N*. 2016;79/112(6):671–9.
12. Bartoš A. Pamatujte na POBAV – krátký test pojmenování obrázků a jejich vybavení sloužící ke včasnému zachytu kognitivních poruch. *Neurologie pro praxi*. 2018; Suppl 19:5–14.
13. Bartoš A. Praktický návod k identifikaci zapomnětlivého pacienta podle kognitivních testů Amnesia Light and Brief Assessment (ALBA) a Pojmenování obrázků a jejich vybavení (POBAV) k velmi rychlému vyšetření nejen paměti. *Geriatrie a gerontologie*. 2022;11(3):118–28.
14. Bartoš A. Test gest (TEGEST) k rychlému vyšetření epizodické paměti u mírné kognitivní poruchy. *Cesk Slov Neurol N*. 2018;81:37–44.
15. Bartoš A. Test pojmenování obrázků a jejich vybavení (POBAV). Certifikovaná metodika Ministerstvem zdravotnictví ČR 2017. Osvědčení č. 1 pod Č.j. MZDR 43700/2017/VLP. <https://mzd.gov.cz/kognitivni-test-pobav/>
16. Bell WR, An Y, Kageyama Y, et al. Neuropathologic, genetic, and longitudinal cognitive profiles in primary age-related tauopathy (PART) and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2019;15(1):8–16.
17. Brunovský M. Optimalizace léčby inhibitory cholinesteráz u pacientů s Alzheimerovou chorobou. *Farmakoterapie*. 2012; 8(3):274–9.
18. Crary JF, Trojanowski JQ, Schneider JA, et al. Primary age-related tauopathy (PART) a common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathol*. 2014;128(6):755–66.
19. Cummings J, Osse AML, Cammann D, et al. Anti-amyloid monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease. *BioDrugs*. 2024;38(1):5–22.
20. Ehler E, Bednařík J, Höschl C, et al. Náklady na poruchy mozku v České republice. *Cesk Slov Neurol N*. 2013;76/109(3):282–91.
21. Franková V, Hort J, Holmerová I, Jirák R, Vyhnálek M. Alzheimerova demence v praxi. Konsenzus psychiatricko-neurologicko-geriatrický. Praha: Mladá fronta; 2011.
22. Holmerová I, Jarolímová E, Suchá J. Péče o pacienty s kognitivní poruchou. Praha: Gerontologické centrum; 2007.
23. Huber N, Korhonen S, Hoffmann D, et al. Deficient neurotransmitter systems and synaptic function in frontotemporal lobar degeneration-Insights into disease mechanisms and current therapeutic approaches. *Mol Psychiatry*. 2022;27(3):1300–9.
24. Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement*. 2024;20(8):5143–69.
25. Jia J, Ning Y, Chen M, et al. Biomarker changes during 20 years preceding Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2024;390(8):712–22.
26. Jirák R. Gerontopsychiatrie. Praha: Galén; 2013.
27. Kisvetrová H, Tomanová J, Bretšnajdrová J, et al. Adaptace a psychometrická validace české verze Addenbrookského kognitivního testu (ACE-III-CZ) – pilotní studie. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2024;87(1):41–7.
28. Kleinová L, Cerman J, Hlávka J, Hort J. Nové farmakologické možnosti v léčbě Alzheimerovy nemoci. *Cesk Slov Neurol N* 2022; 85(6):462–9.
29. Košťálová M, Bednařík J, Skutilová S, et al. Afázie a její vztah k tíži kognitivního deficitu u demence. *Cesk Slov Neurol N*. 2010;73/106(3):258–66.

30. Li Y, Yen D, Hendrix RD, et al. Timing of biomarker changes in sporadic Alzheimer's disease in estimated years from symptom onset. *Ann Neurol*. 2024;95(5):951–65.
31. Malá E. Farmakoterapie ADHD. *Posgraduální medicína*. 2012;14(1):24–33.
32. Masopust J, Protopopová D, Vališ M, et al. Treatment of behavioral and psychological symptoms of dementias with psychopharmaceuticals: a review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:1211–20.
33. Matějková A, Bartoš A, Býma S, et al. Demence. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Novelizace 2024. Praha: Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2024.
34. Muangpaisan W. Clinical differences among four common dementia syndromes. *Geriatrics Aging*. 2007;10(7):425–9.
35. Murley AG, Rowe JB. Neurotransmitter deficits from frontotemporal lobar degeneration. *Brain*. 2018;141(5):1263–85.
36. Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, et al. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain*. 2019;142(6):1503–27.
37. Nelson PT, Schneider JA, Jicha GA, et al. When Alzheimer's is LATE: Why does it matter? *Ann Neurol*. 2023;94(2):211–22.
38. Protopopová D, Masopust J, Vališ M, Hort J. Použití antipsychotik u nemocných s demencí. *Cesk Slov Neurol N*. 2015;78(2):158–62.
39. Příhodová I. Porucha pozornosti s hyperaktivitou (attention deficit/hyperactivity disorder – ADHD). *Cesk Slov Neurol N*. 2011;74/107(4):408–18.
40. Rektorová I. Neurodegenerativní demence. *Cesk Slov Neurol N*. 2009;72(105):97–109.
41. Rusina R, Matěj R. Neurodegenerativní onemocnění. 2nd ed. Praha: Mladá fronta; 2019.
42. Sheardová K, Hort J, Rektorová I, et al. Dementia diagnosis and treatment in Czech neurological and psychiatric practices. *Cesk Slov Neurol N*. 2012;75/108(2):208–11.
43. Sheardová K, Hort J, Rusina R, et al. Doporučené postupy pro léčbu Alzheimerovy nemoci a dalších onemocnění spojených s demencí. *Cesk Slov Neurol N*. 2007;70/103(5):589–94.
44. Šimandl O, Bartoš A, Belasová M. Unikátní projekt vyšetření paměti v českých lékárnách k časné detekci Alzheimerovy nemoci a kognitivních poruch různé etiologie. *Prakt. Lékáren*. 2020;16(4):216–20.
45. Vališ M, Masopust J, Pavelek Z. Farmakoterapie nealzheimerovských typů demencí. *Neurol. praxi* 2020;21(1):41–45.
46. Vyhnálek M, Bartoš A, Dostál V, et al. Diagnostikujeme a léčíme demence správně a včas? Výsledky průzkumu ve světle nových doporučení. *Neurol Prax*. 2011;12(5):352–8.

WEBOVÉ ODKAZY

1. www.abadeco.cz – testy ALBA a POBAV a další testy a dotazníky ke stažení
2. www.zijemesdemenci.cz – pro pomoc a podporu lidí s onemocněním demencí a lidí, kteří o ně pečují
3. <https://www.nzip.cz> – Národní zdravotnický informační portál
4. <https://www.access-dementia.eu/sk/> – slovenská mutace evropských vzdělávacích stránek o demencích
5. <https://centrummemory.sk/inovacie-pre-demenciu> – slovenská modifikace anglických vzdělávacích stránek o demenci
6. www.cochranelibrary.com
7. https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/
8. www.alzheimer.cz
9. www.dementia.cz
10. www.nice.org.uk/cg42
11. www.nice.org.uk/guidance/ng97
12. www.alzforum.org