

Atypische vormen van dementie

Dr Olivier Deryck

Neuroloog

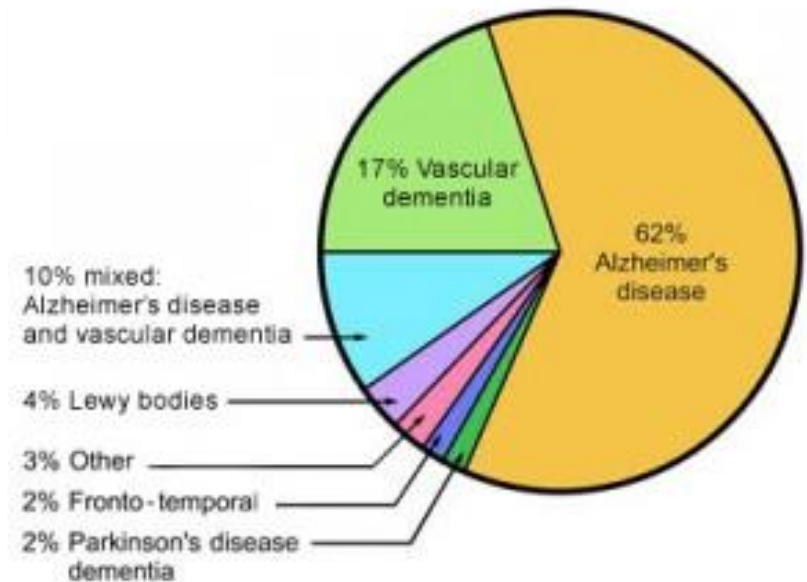
Geheugenkliniek AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV

28-10-2011

Inleiding

- Dementie

- syndroom met uiteenlopende onderliggende oorzaken
- Oorzaak bij benadering gekend tijdens leven:
waarschijnlijkheidsdiagnose
- **zekerheidsdiagnose** berust op macroscopische en/of microscopische afwijkingen bij anatomopathologisch postmortem onderzoek van de hersenen



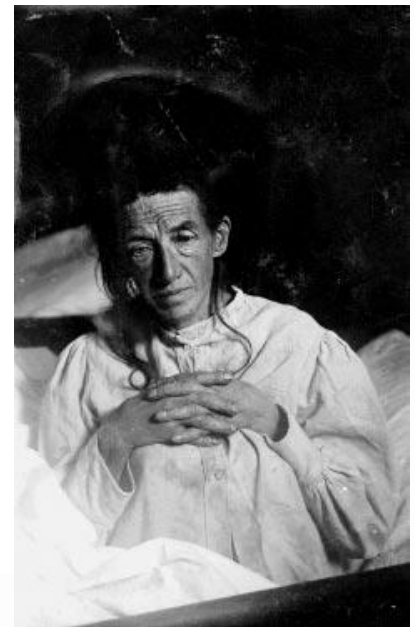
Inleiding

- Ziekte van Alzheimer

11. Herr Alzheimer (München): Über einen eigenartigen schweren Erkrankungsprozeß der Hirnrinde (zu kurzem Referat nicht geeignet).

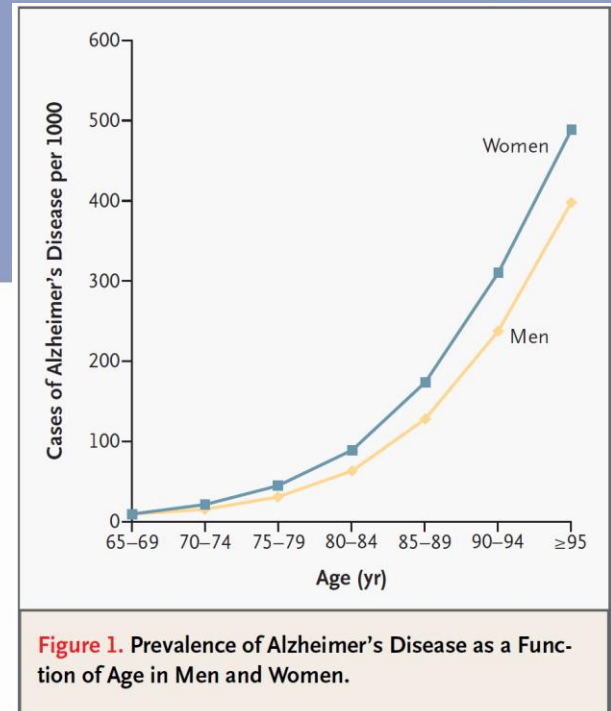


described “the case of a patient who was kept under close observation during institutionalisation at the Frankfurt Hospital and whose central nervous system had been given to me by director Sioli for further examination”. Alzheimer described, without identifying her, a “51-year-old woman” who showed “as one of her first disease symptoms a strong feeling of jealousy towards her husband. Very soon she showed rapidly increasing memory impairments; she was disoriented carrying objects to and fro in her flat and hid them. Sometimes she felt that someone wanted to kill her and began to scream loudly. . . After 4½ years of sickness she died”.



Inleiding

- Ziekte van Alzheimer
 - Stoornis van het *episodische geheugen* mogelijkheid om informatie op te slaan over gebeurtenissen die men op bepaalde plaats en op bepaald tijdstip heeft meegemaakt
 - Vergeetachtigheid
 - noteren, herhalen en hervragen, aanleren nieuwe vaardigheden
 - *temporele gradiënt*: gebeurtenissen uit verder verleden bewaard

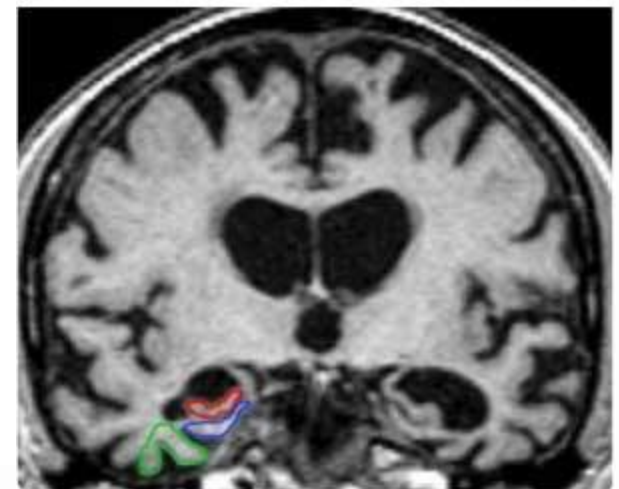
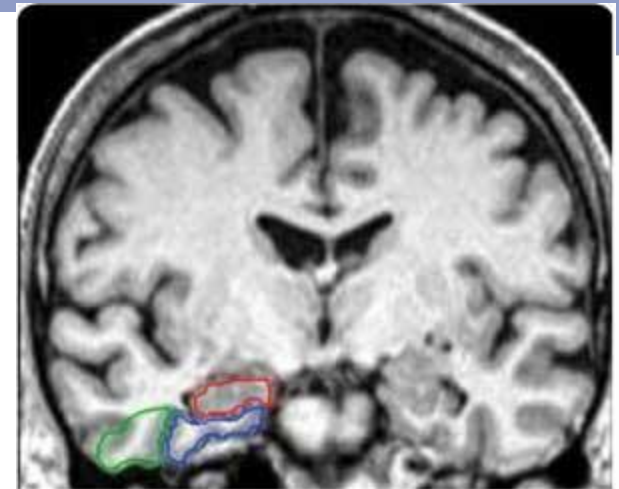
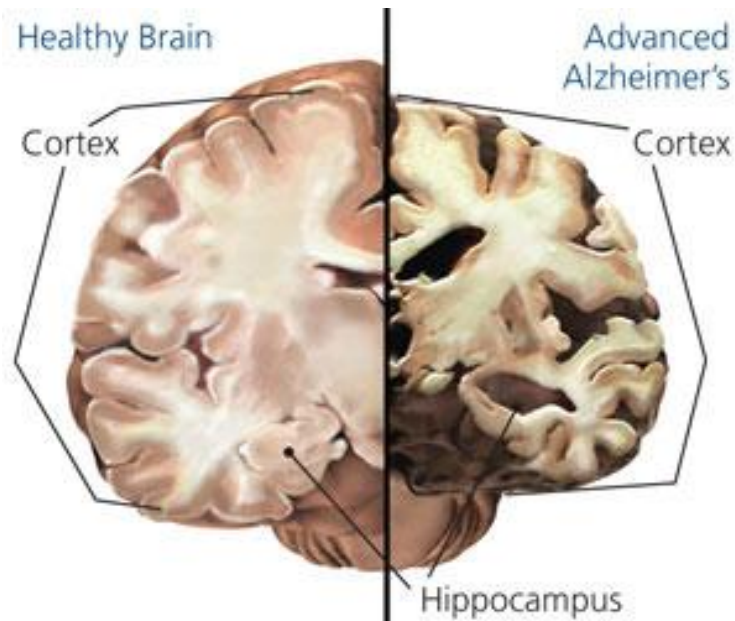


Inleiding



az sint-jan
brugge - oostende av

- Ziekte van Alzheimer



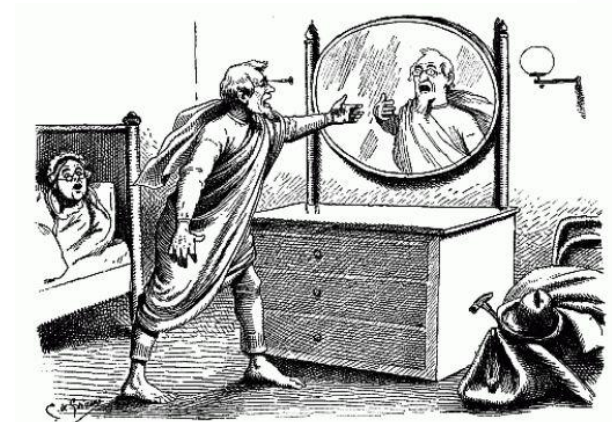
Inleiding

- **Ziekte van Alzheimer**

- Oproepstoornis voor namen voorwerpen en personen
- Desoriëntatie in ruimte en tijd
- Toenemende cognitieve stoornissen: apraxie, fatische stoornissen, executieve functiestoornissen

- *Neuropsychiatrische symptomen*

- Misidentificaties: 'Mirror illusion', Capgras
- Visuele hallucinaties
- Shadowing en sundowning
- Dolen, roepen, agitatie



- Gemiddelde ziekteduur vanaf eerste symptomen 10 tot 15 jaar

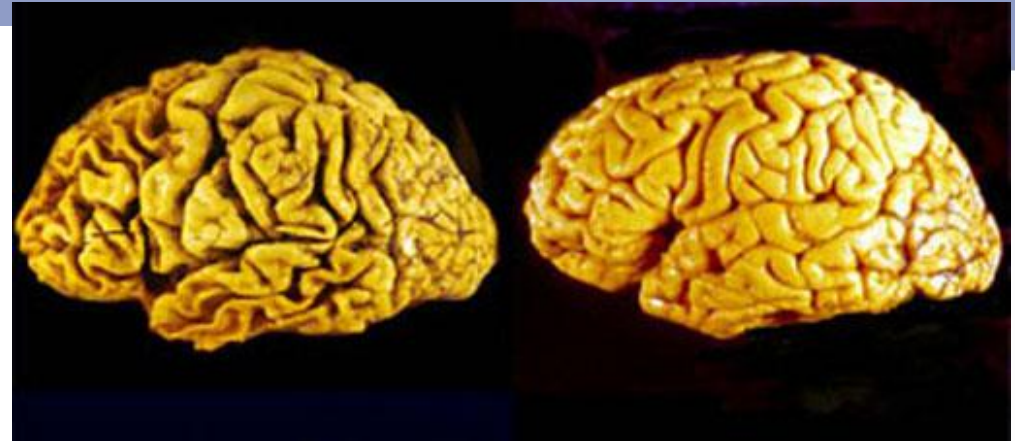
Inleiding



az sint-jan
brugge - oostende av

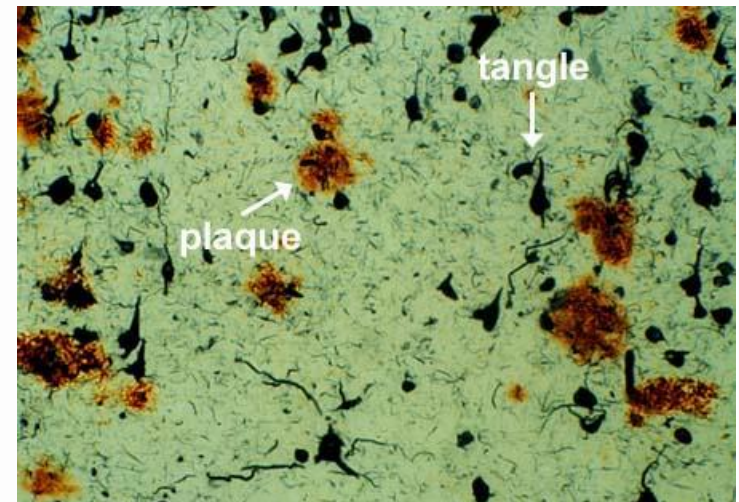
- **Ziekte van Alzheimer**

- *Atrofie van de frontale, temporale en pariëtale kwab*



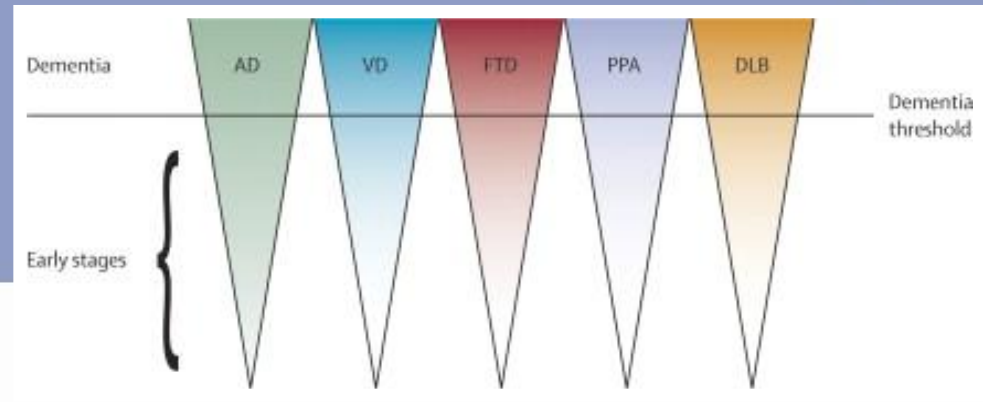
- *Amyloidplaques:*
toxische fragmenten van β amyloid in extracellulaire ruimte en wand van bloedvaten

- *Neurofibrillaire tangles:*
gehyperfosforyleerd tau in cellichaam van neuronen



Inleiding

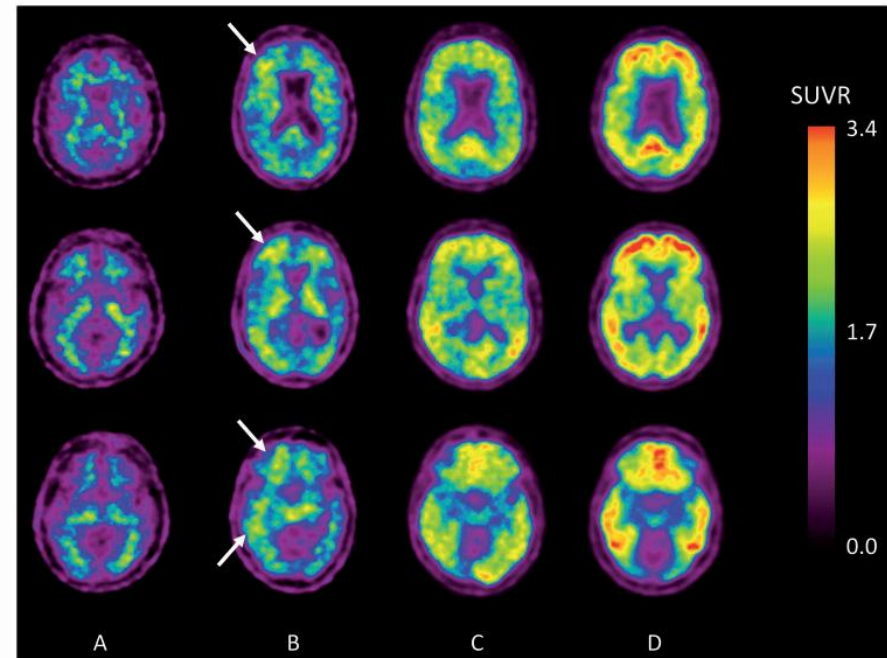
- ‘Typische’ ziekte van Alzheimer vs
- ‘Atypische’ vormen van dementie
 - Zeldzamer
 - Klinische symptomen, ziekteverloop, radiologische, pathologische kenmerken duidelijk onderscheiden van ziekte van Alzheimer
 - Atypische vormen van ziekte van Alzheimer
 - Vasculaire cognitieve stoornissen
 - Corticale Lewy Body disease
 - Frontotemporale dementie
 - Ziekte van Huntington



- Concept *Mild Cognitive Impairment*
 - Intermediair stadium tussen normale cognitieve veroudering en dementie
 - Stoornis in korte of langetermijngeheugen en/of ander cognitief domein, gerapporteerd door patiënt en/of familie
 - Achteruitgang tov eerder niveau over > 6 maanden
 - Objectiveerbaar bij cognitieve testen
 - Geen significant impact op functionaliteit (geen dementie)
 - Geen majeure depressie, delier, mentale retardatie of andere psychiatrische stoornissen
 - **Belang**
 - Vroegtijdige diagnose van 'prodromale ziekte van Alzheimer
 - Definiërende kenmerken van dementies verschillen vooral in vroegste stadia

Atypische vormen van ziekte van Alzheimer

- *Logopene progressieve afasie*
 - *Primaire progressieve afasie*: neurodegeneratieve aandoening gekenmerkt door langzaam progressieve vrij geïsoleerde aantasting van taalfuncties
 - Aarzelende spontane spraak
Woordvindingsstoornissen
Benoemingsstoornissen
Problemen bij herhalen van zinnen
 - bewaard begrip en grammatica



Atypische vormen van ziekte van Alzheimer

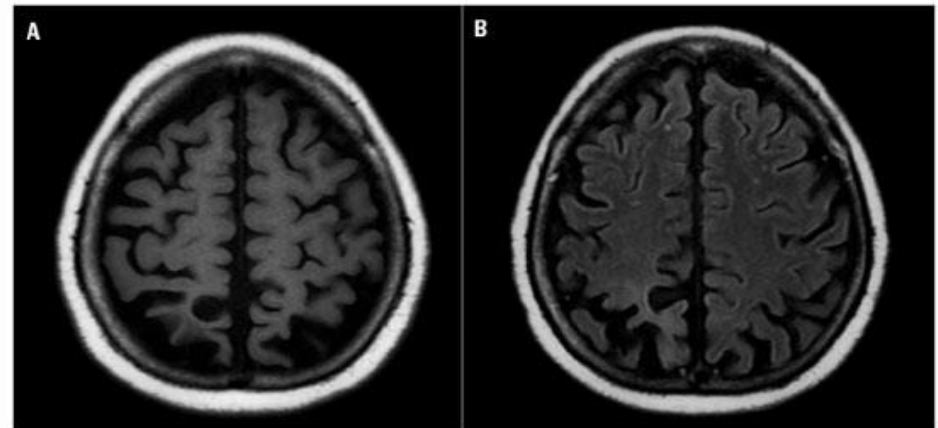
- *Posterieure corticale atrofie*

- Visuele en visuoperceptuele stoornissen van hogere orde tgv degeneratie van de achterste delen (occipitopariëtotemporaal) van de cortex

- Visuele agnosie
- Prosopagnosie

- *Balint syndroom*:
simultanagnosie, oculaire apraxie en optische ataxie

- *Gerstmann syndroom*:
alexie, agrafie,
vingeragnosie, links-rechts
desoriëntatie



Vasculaire cognitieve aantasting (VCI)

- Heterogene groep van cognitieve stoornissen waarbij vasculaire factoren een rol spelen
- Belang
 - Vasculaire afwijkingen bij pathologisch onderzoek bij 1/3 van alle dementies
 - Prevalentie bij populatie > 65 jaar 5%
 - Verloop mogelijk beïnvloedbaar door preventieve maatregelen (behandeling van vasculaire risicofactoren)
- Subtypes op basis van klinische presentatie en beeldvorming van de hersenen
 - VCI – no dementia
 - Vasculaire dementie
 - Gemengde dementie

Vasculaire cognitieve aantasting (VCI)

- VCI – no dementia
 - Cognitieve stoornissen van vermoedelijk vasculaire origine (vooral subcorticale ischemie) zonder majeur impact op dagelijks functioneren
 - ‘MCI van vasculaire origine’, meestal van het niet amnestische type
↔ prodromale ziekte van Alzheimer
 - Evolueert niet noodzakelijk naar dementie, spontane verbetering kan optreden
 - Verhoogd risico op progressie van de cognitieve stoornissen naar dementie (AD of gemengde dementie) vooral bij patiënten met predominante geheugenstoornissen en functionele stoornissen

Vasculaire cognitieve aantasting (VCI)

- Vasculaire dementie

- Poststroke dementia

- Cognitieve stoornissen < 3 maanden na beroerte
- Risicofactoren: hoge leeftijd, lage opleiding, aantal risicofactoren, eerdere beroerte
- Strategische infarcten vs multi-infarct dementie

- Leucoaraiosis

- Aantasting van kleinste bloedvaten in periventriculaire en diepe witte stof
- Aanwezig bij 90% van oudere personen
- Geassocieerd met cognitieve en functionele achteruitgang

- Subcorticale (lacunaire) infarcten in de witte stof, basale ganglia, hersenstam

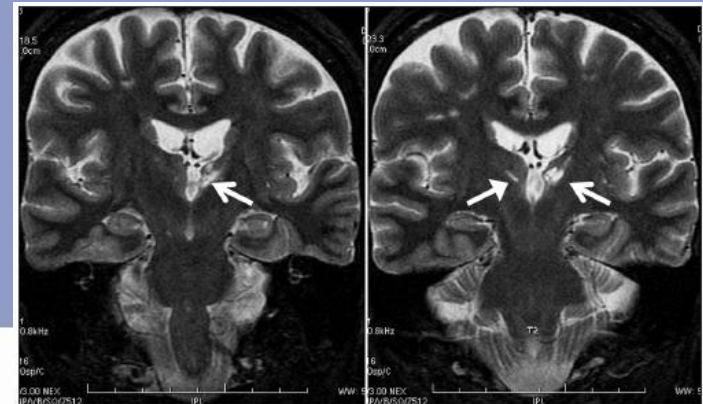


Fig 1. T2 weighted MRI: a+b=coronal sections, 2 planes, show the infarct of parts of left anterior and medial dorsal nuclei (open arrows), and a small right paramedian one (closed arrow). (Courtesy of Hospital PróCardíaco-RJ).

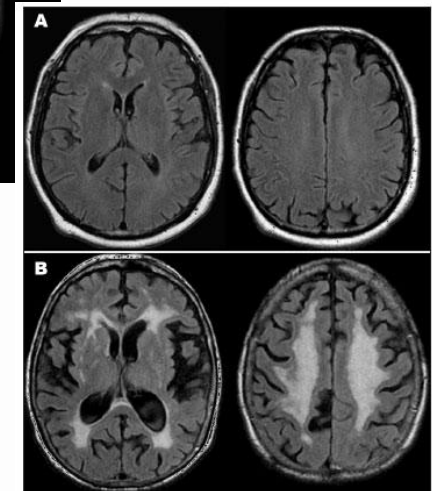
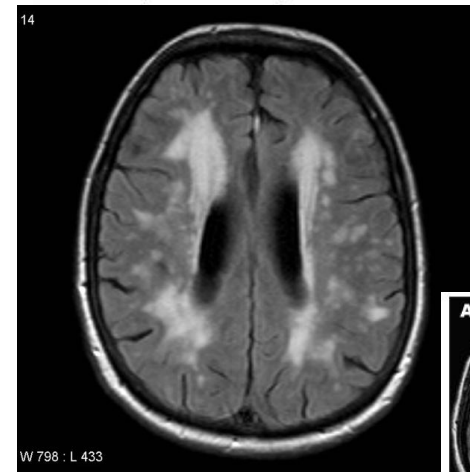
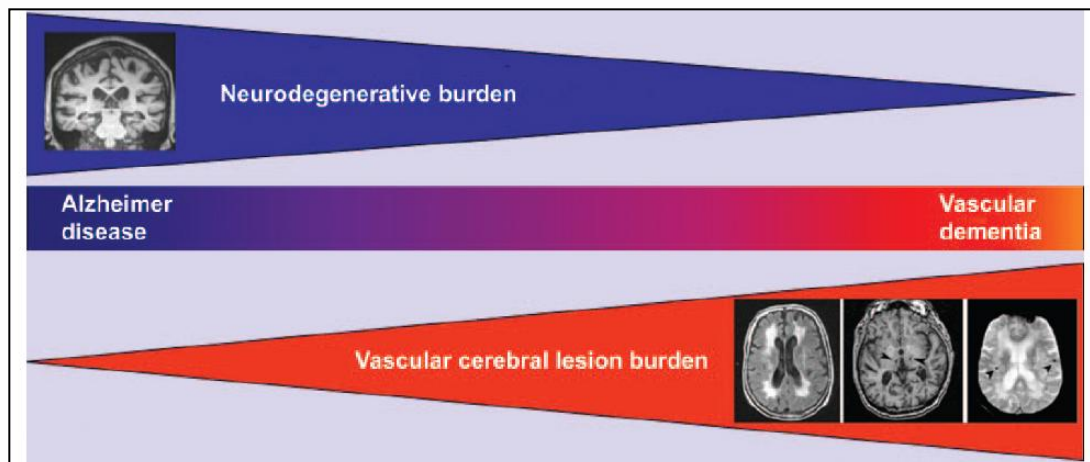


Fig 1. RM scans in FLAIR acquisition from [A] normal control and [B] Binswanger's disease patient. Left side – axial sections at basal ganglia level, right side – axial sections at supracallosal level. The images are examples from the samples of the present study.

Vasculaire cognitieve aantasting (VCI)

- Gemengde dementie

- Klinische en neuropathologische tekenen van zowel ziekte van Alzheimer en vasculaire dementie
- Degeneratieve processen (amyloid- en taupathologie) en vasculaire processen hebben synergistisch effect



Schematic diagram of common dementias depicts proposed alternative classification of dementia. Alzheimer disease (AD) and vascular dementia (VaD) fall on a continuous spectrum of disease, composed of a gradient of features of both AD and VaD (center panel; see text for detailed discussion). Neurodegenerative mechanisms play a greater role on the left side of the spectrum (upper panel). The impact of subcortical lesions of cerebral small-vessel disease increases to the right of the spectrum (lower panel). Note white matter hyperintensities on FLAIR sequences (left), lacunar lesions on T1-weighted sequences (arrowheads, center), and cerebral microhemorrhages on gradient-echo sequences (arrowheads, right). These silent brain lesions may, in part, mediate the risk of dementia associated with vascular risk factors.

Vasculaire cognitieve aantasting (VCI)

- **Klinische verschijnselen en verloop**

- *Variabel patroon van cognitieve stoornissen*

- Strategische infarcten → specifiek cognitief profiel
- Subcorticale letsels → vertraagde informatieverwerking, executieve functiestoornissen, emotionele labiliteit > geheugenstoornissen
- Gangstoornissen en focale uitvalsverschijnselen bij neurologisch onderzoek

- *Variabel verloop*

- Vrij acuut begin, trapsgewijze achteruitgang met plateaufasen
- Risicofactoren voor progressie van cognitieve stoornissen bij poststroke dementia: leeftijd, voorafbestaand cognitief verval, polyfarmacie, hypotensie tijdens beroerte, depressie, atrofie van de hippocampus >> witte stofletsels op MRI

Vasculaire cognitieve aantasting (VCI)

- Preventie en behandeling

- Alle vasculaire risicofactoren zijn risicofactoren voor dementie (obesitas, diabetes, metabool syndroom, hypertensie, hypercholesterolemie)
- Behandeling van vasculaire risicofactoren
 - *Hypertensie en hypercholesterolemie:* behandeling met antihypertensiva en statines na vasculair event vermindert risico op dementie en cognitieve achteruitgang
 - Weinig evidentie voor effect op cognitie van behandeling van vasculaire risicofactoren *in primaire preventie*
 - *Fysieke activiteiten* en mediterraan dieet zijn vermoedelijk nuttig
- *Cholinesteraseremmers:* klein voordeel van onduidelijke klinische betekenis in niet nader te bepalen subgroep van patiënten



Vasculaire cognitieve aantasting (VCI)

- CADASIL

- Cerebral **a**utosomal **d**ominant **a**rteriopathy with **s**ubcortical **i**nfarcts and **l**eucoencephalopathy
- Genetische aandoening veroorzaakt door mutaties in **Notch 3** gen op chromosoom 19
- Progressieve degeneratie van kleine en middelgrote bloedvaten in subcorticale witte stof door opstapeling van granulair materiaal in wand
- *Typische presentatie:*
 - familiaal voorkomen van herhaalde subcorticale infarcten vanaf vroegvolwassen leeftijd die leiden tot vasculaire dementie
 - in afwezigheid van vasculaire risicofactoren
 - karakteristieke afwijkingen op MRI

Vasculaire cognitieve aantasting (VCI)

- CADASIL

- *Ischemische beroertes*

- Vanaf 30-60 jaar
- Soms milde en vage symptomen
- Stapsgewijze toename van gangstoornissen, urinaire incontinentie en dementie met frontale kenmerken

- *Migraine*

- Vanaf jongvolwassen (zelden kinder-) leeftijd
- Visueel en sensorisch aura, soms ook hemiplege of verlengde aura's

- *Cognitieve stoornissen*

- Stoornissen van de complexe aandacht, snelheid van informatieverwerking, executieve functies > episodisch geheugen, taal functies, visuospatiële functies

- *Psychiatrische stoornissen*

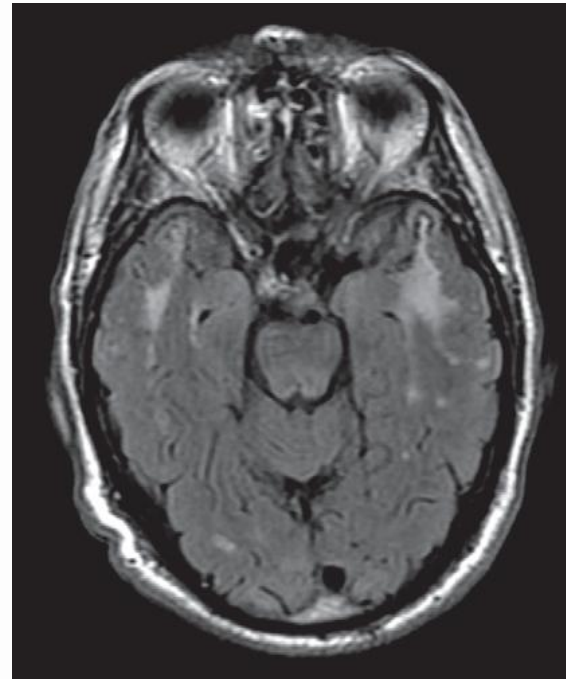
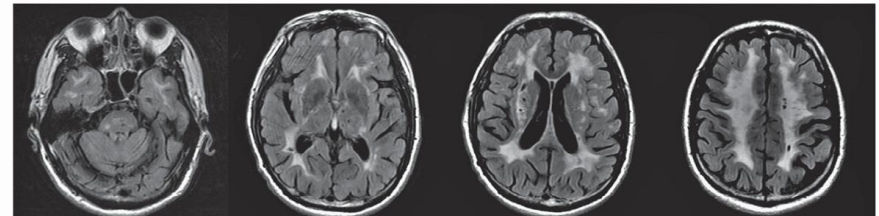
- Motivatieverlies
- Stemmingstoornissen bij 20%, soms met manie
- Paniekstoornissen, schizofrenie, persoonlijkheidsverandering
- Apathie en desinhibitie in latere stadia

Vasculaire cognitieve aantasting (VCI)

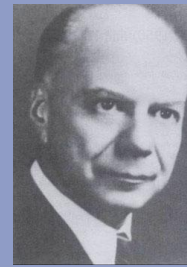
- CADASIL

- MRI hersenen

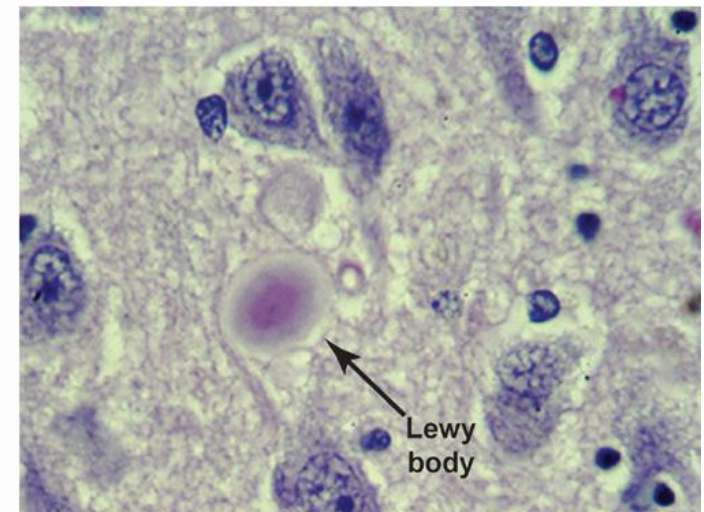
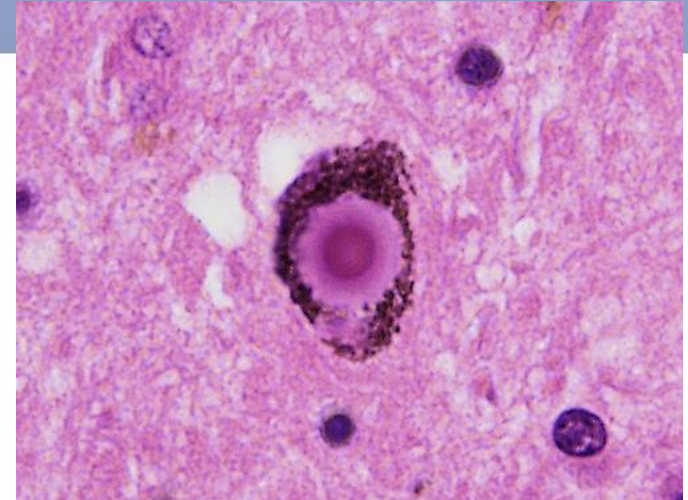
- Verspreide witte stofletsels vanaf 30 jaar: punctiform of nodulair → diffuse, symmetrische aantasting van de frontale, temporale en periventriculaire witte stof
 - Temporale pool en capsula externa
 - Microbloedingen bij 1/3



Corticale Lewy Body disease



- Neurodegeneratieve aandoeningen gekenmerkt door de aanwezigheid van **Lewy body pathologie** (Lewy bodies en Lewy neurieten) in (sub)corticale neuronen
- **Lewy bodies**: aggregaten van onoplosbaar α -synucleïne
- Parkinsongerelateerde dementie en dementie met Lewy bodies
 - Verschillende punten op een spectrum van Lewy body diseases
 - **Klinisch**: tijdsverloop van parkinsonisme en dementie
 - **Anatomopathologisch**: densiteit en distributie van Lewy bodies en Lewy neurieten



Corticale Lewy Body disease



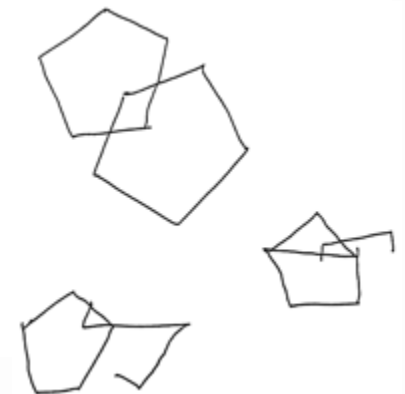
- Klinische verschijnselen

- Cognitieve symptomen

- Herhaalde episodes van acute verwardheid met onderliggende progressieve cognitieve achteruitgang
 - Fluctuaties van cognitieve functies over minuten, uren, dagen met episodes van verminderde alertheid en aandacht
 - Neuropsychologie: stoornissen van de aandacht, visuospatiële functies > stoornissen van verbaal geheugen

- Psychiatrische symptomen

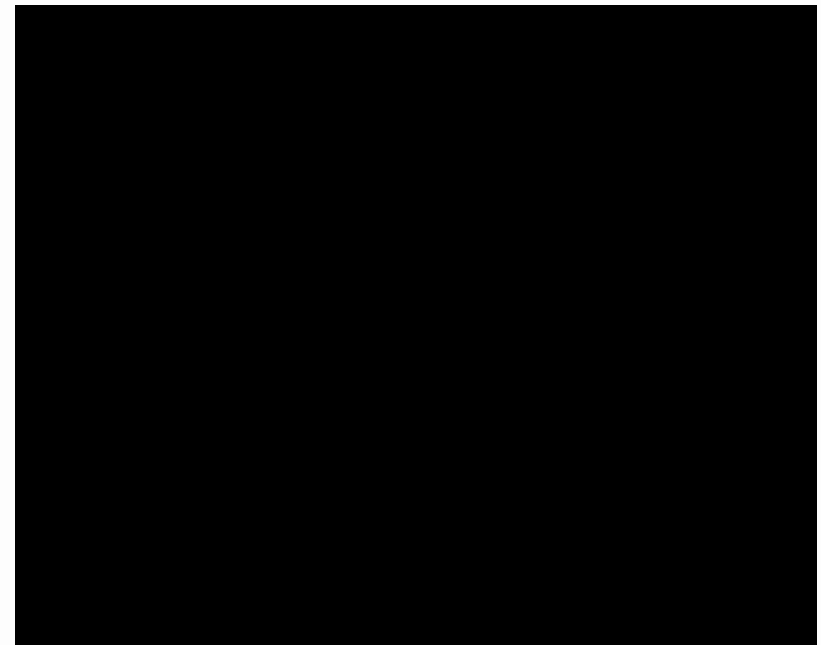
- Vroegtijdige visuele hallucinaties (personen, dieren)
 - Delusies
 - Apathie
 - Depressie, angst



Corticale Lewy Body disease



- Klinische verschijnselen
 - Neurologische symptomen
 - Parkinsonisme (25-50% bij diagnose, >90% tijdens verder verloop)
 - Vooral axiale symptomen: posturale instabiliteit, gangstoornis, verarmde mimiek
 - Minder vaak tremor
 - Slaapstoornissen: REM sleep behaviour disorder
 - Parasomnie gekenmerkt door levendige en angstige dromen die patiënt uitvoert tijdens de REM slaap
 - Zelden bij ziekte van Alzheimer
 - Vaak gepaard met slaperigheid

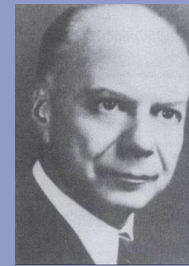


Corticale Lewy Body disease

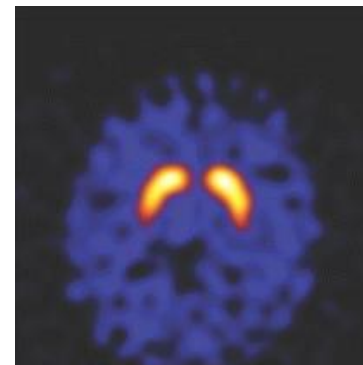
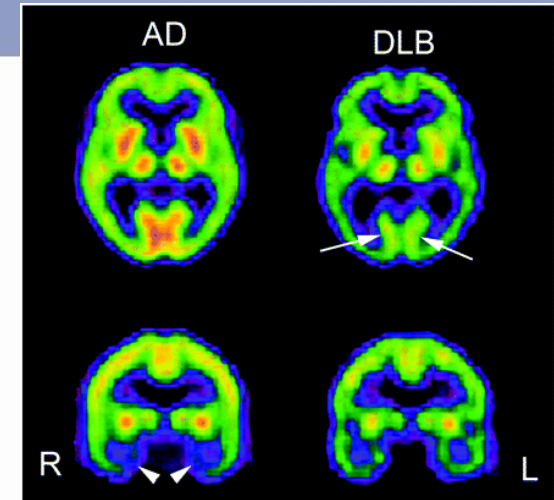


- Klinische verschijnselen
 - **Autonome functiestoornissen**
 - Orthostatische hypotensie
 - (uitgelokte) syncopes of presyncopes
 - Urinaire incontinentie
 - Overmatige gevoeligheid voor typische > atypische neuroleptica
 - Ziekteverloop vergelijkbaar met ziekte van Alzheimer maar snel progressieve vormen bestaan

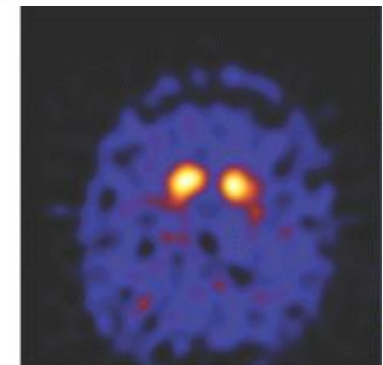
Corticale Lewy Body disease



- Aanvullende onderzoeken
 - Nuttig voor onderscheid met andere dementies (ziekte van Alzheimer)
 - **EEG**: vroegtijdig vertraagd achtergrondsritme
 - **MRI hersenen**: vaak normaal volume van hippocampus en parahippocampale structuren
 - **SPECT**: hypoperfusie occipitale kwab
 - **DAT scan**: verminderd dopaminegehalte in dopamineproducerende neuronen van de hersenstam



(a)



(b)

Frontotemporale dementie



- Progressief dementieel syndroom gekenmerkt door focale degeneratie van de (orbitomesiale) **frontale** en (anterieure) **temporale** kwab
- Tweede meest frekwente oorzaak van 'young onset dementia'
Prevalentie 15/100.000 tussen 45 en 64 jaar
- 40% familiaal, 10-15% autosomaal dominante overerving
- Zeer heterogene klinische manifestaties en onderliggende pathologische veranderingen
 - **Gedragsvariant FTD**
 - Taalvarianten (primair progressieve afasie)
 - **semantische dementie**
 - **progressieve nonfluente afasie**
 - Overlap met MND en extrapiramidale syndromen

Frontotemporale dementie



- Gedragsvariant van frontotemporale dementie
 - Combinatie van gedrags- en persoonlijkheidsveranderingen met doorgaans sluipend begin
 - **Desinhibitie:** sociaal onaangepast gedrag, decorumverlies, impulsief gedrag (gokken, roekeloos rijden)
 - **Apathie / inertie:** motivatie- en interesseverlies, nood aan aansporing tot actie
 - **Verlies van sympathie / empathie:** onverschilligheid voor emoties van anderen, verlies van sociaal engagement
 - **Perserveratief / stereotiep / compulsief-ritueel gedrag:** herhalen zinnen, verhalen, verzamelwoede, op en neer lopen naar de badkamer
 - **Hyperoraliteit en veranderde eetgewoonten:** voorkeur voor zoetigheden, alcoholconsumptie, verminderd verzadigingsgevoel
 - Sociale desinhibitie, stereotiep en aberrant motorisch gedrag, veranderde eetgewoonten onderscheiden bvFTD van AD
 - Neuropsychologie: stoornissen in de frontale executieve functies (complexe aandacht, plannen, probleemoplossend denken, mentale flexibiliteit) > episodische geheugenstoornissen, visuospatiële dysfuncties

Frontotemporale dementie



- Semantische dementie

- ¼ tot 1/3 van alle patiënten met FTD
Eerste symptomen op iets latere leeftijd (66-70 jaar)
- Presenterend symptoom: ‘selectieve geheugenstoornis voor woorden’
- Gestoord **begrip van enkelvoudige woorden** (niet frekwente → frekwente woorden) met bewaard herhalen
- **Anomie** in spontane spraak met woordvindingsmoeilijkheden en generalisaties (plaats ipv Brugge, ding)
- Verminderde **kennis van objecten en personen**
- Vaak ook subtiele gedrags- en persoonlijkheidsveranderingen ~ bv FTD
- Variabel ziekteverloop en prognose: mediane overleving vanaf diagnose 12 jaar

Frontotemporale dementie



- Progressieve nonfluente afasie

- Moeizame, nonfluente spontane spraak met veel pauzes
- Grammaticale fouten en vereenvoudigingen
 - telegramstijl
- Gestoorde melodie en ritme van de spraak: aprosodie
- Parafasieën
- Beperkte begripsstoornissen voor grammaticaal complexe zinnen
- Bewaard begrip van enkelvoudige woorden
- Soms begeleidend motorische symptomen (MND, PSP, CBD)



az sint-jan
brugge - oostende av



Alzheimer's disease ('logopenic aphasia')

A beach scene ... playing on the beach. A pier ... (pause) and a building on the pier and a row of beach (pause) things. (long pause) In the middle ground, a father and child playing with a large ball on the ... (pause). On the left..erm ... a rower has overbalanced next to the beach really ... and is falling out over the (pause) side.. (pause) rowing boat. In the foreground is a youngster building some (pause) sandcastles.

Progressive nonfluent aphasia/apraxia of speech

The sea ... er ... er ... er ... um ... a man in a soup ... no suit ... with a panner (pointing at paddle) falling out of the boat. Er ... nice stand ... no sand next to the sea and the boy making a nice h.. h.. house ... houses. Another (long pause) m.. m.. m.. man ... a big men ... no man ... and little g.. g.. g.. girl p.. p..p.. playing. The two skygurls (points to seagulls). Water round castle ...

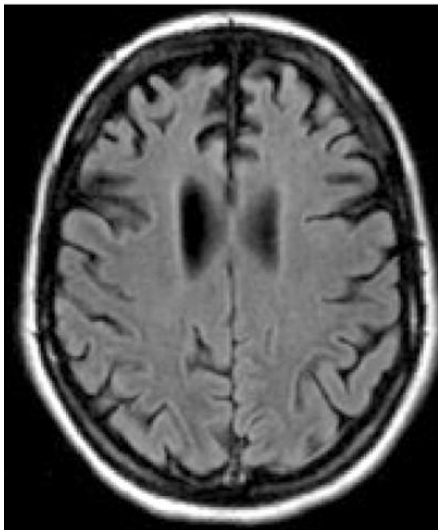
Frontotemporale dementie



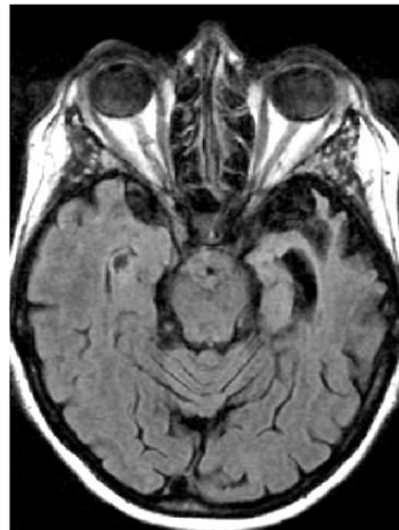
- Structurele en functionele beeldvorming

- Patronen van atrofie op *MRI* en hypoperfusie / hypometabolisme op *SPECT* en *FDG-PET* verschillen voor klinische fenotypes van FTD en ziekte van Alzheimer

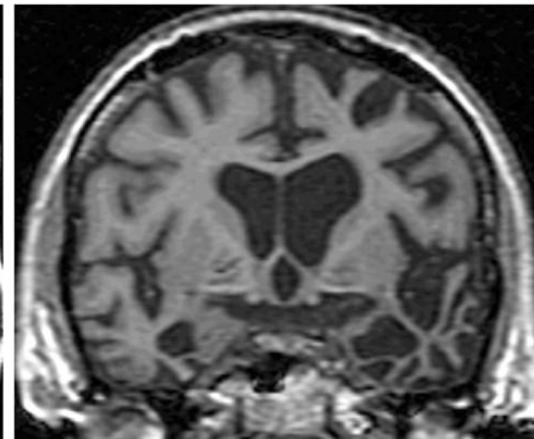
Frontotemporal dementia



Progressive non-fluent aphasia



Semantic dementia



Frontotemporale dementie

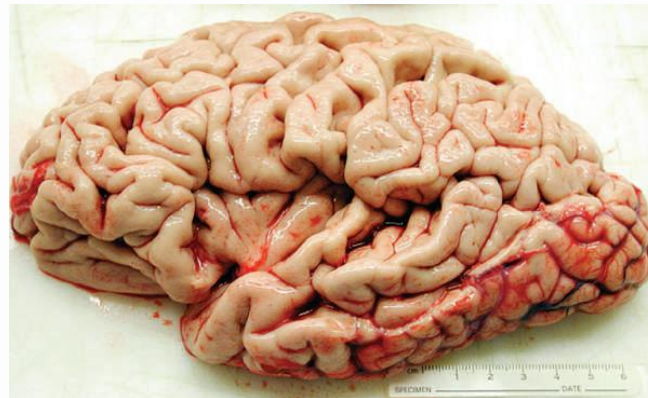


- Anatomopathologie

- *Macroscopisch*: atrofie van specifieke delen van de frontale en/of temporale kwab voor elk subtype



gedragsvariant FTD



progressieve nonfluente afasie



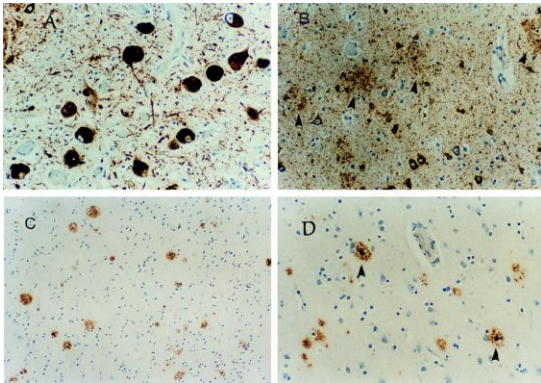
semantische dementie

Frontotemporale dementie

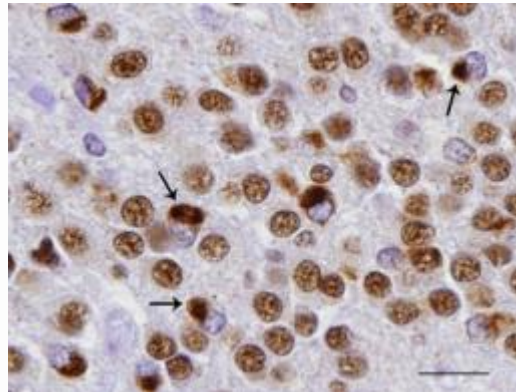


- Anatomopathologie

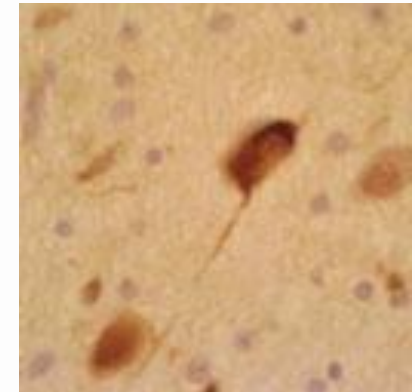
– *Microscopisch*: 3 subtypes gekenmerkt door specifieke eiwitten in neuronale inclusies



FTLD tau

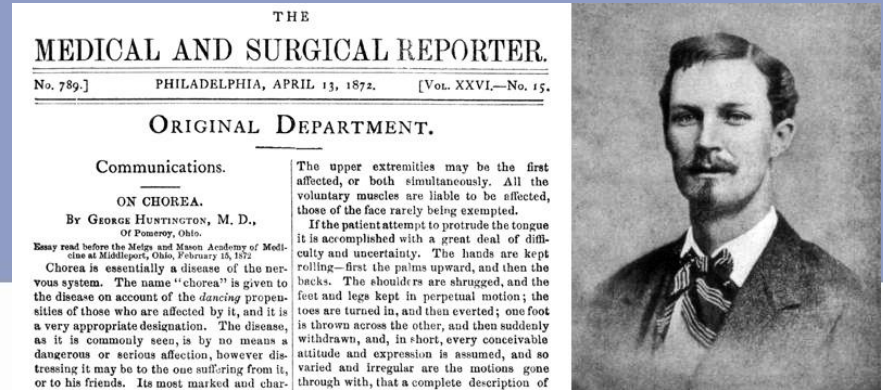


FTLD-TDP43



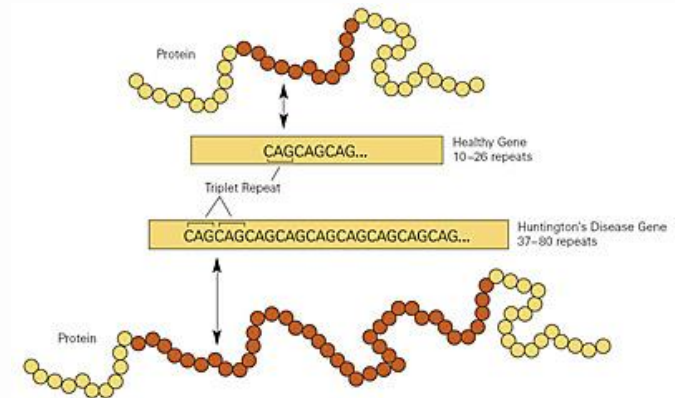
FTLD-FUS

Ziekte van Huntington



- Erfelijke aandoening met autosomaal dominante overerving: 50% kans op overerving van het genetisch defect
- **Genetisch defect:** abnormale expansie van CAG- trinucleotiderepeat in huntingtinegen (>40 repeats)

- Eerste symptomen tussen 35 en 40 jaar
- *Anticipatie:* vroeger ziektebegin en sneller ziekteverloop in volgende generaties door instabiliteit van de repeats



- **Prevalentie** in Europa 2-8/100.000, zeldzaam in Afrika en Azië

Ziekte van Huntington

- **Klinische symptomen**

- *Bewegingsstoornissen*

- Chorea: snelle, vloeiende bewegingen, vaak met verschillende uitingen bij zelfde patiënt
subtiële bewegingen van vingers en tenen → grimassen →
onwillekeurige bewegingen van hoofd en ledematen
- Bradykinesie, rigiditeit/spasticiteit, myoclonus, tics
- Dysartrie → anarthrie
- Dysfagie → pneumonie

- *Cognitieve stoornissen*

- verschillende cognitieve domeinen aangetast →
Geheugen, executieve functies, visuospatiële functies
- Veralgemeend cognitief verval met relatief sparen van taal functies
- Typisch: perseveraties, mentale rigiditeit

Ziekte van Huntington

- **Klinische symptomen**

- *Gedragsstoornissen / psychiatrische symptomen*

- Affectieve stoornissen: depressie bij 50% met soms manische kenmerken, suiciderisico x 5
- Angststoornissen met paniekaanvallen
- Obsessief-compulsieve stoornissen
- Psychose met paranoïde delusies
- Irritabiliteit en agressie
- Apathie

- **Diagnose**

- *Genetische diagnostiek*
- *Presymptomatische diagnose* in centrum voor genetische counseling

