

Лобно-височные дегенерации

- Подготовила
ординатор 2 года
Вергала Ангелина
Витальевна

Лобно-височная деменция

(ЛВД)— прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, начинающееся, как правило, в пресенильном возрасте, при этом заболевании поражаются преимущественно лобные доли и передние отделы височных долей головного мозга. Впервые ЛВД была описана чешским неврологом А. Пиком, и длительное время этот тип деменции был известен как болезнь Пика. На сегодняшний день понятие ЛВД трактуется гораздо шире, а болезнь Пика рассматривается как один из вариантов ее течения.

- Согласно оценкам ВОЗ сообщается, что темпы деменции удваиваются каждые 20 лет, и возможно достигнут 115,4 миллиона в 2050 году. Vieira R.T. соавт проанализировав публикации с 1985 по 2012 годы о распространенности и этиологии деменций с ранним началом (у пациентов младше 65 лет) показали, что основная причина развития деменции в пресенильном возрасте—БА, затем следует сосудистая деменция и ЛВД.
- По данным Ratnavalli E. и соавторов заболеваемость ЛВД составляет 2,2 случая для возраста 40-49 лет; 3,3 случая—для 50-59 лет и 8,9 случая—для 60-69 лет на 100 тыс. населения в год. Хотя традиционно ЛВД относится к пресенильным деменциям, начало болезни после 65-70 лет не исключает возникновение данного заболевания. Заболеваемость у мужчин несколько выше, чем у женщин (соотношение 1,7:1).

Патоморфология

- Основные патоморфологические изменения представлены фокальной атрофией лобных долей, наличием клеток Пика, телец Пика и других внутриклеточных включений, которые выявляются как в нейронах, так и в глиальных клетках и включают либо микротубулярный протеин, либо убиквитин. С другой стороны, при этих заболеваниях отсутствуют амилоидные бляшки и НФК, характерные для БА
- Современная классификация нейродегенеративных заболеваний, проявляющихся синдромом ЛВД, включает 3 больших группы заболеваний:
 - **ТАУПАТИИ** (отличительной особенностью этой группы заболеваний является наличие экстрапирамидных синдромом):
 - болезнь Пика, при которой в мозге выявляются тельца Пика, отечные ахроматические нейроны (клетки Пика); некоторые случаи генетически детерминированы и связаны с мутациями в гене, кодирующем протеин
 - лобно-височную дегенерацию с паркинсонизмом, связанную с мутациями гена МАРТ и на 17й хромосоме, которая характеризуется многочисленными цитоплазматическими позитивными включениями в нейронах и глиальных клетках
 - кортикобазальную дегенерацию и ПНП
 - комплекс паркинсонизм-боковой амиотрофический склероз-деменция острова Гуам
 - **TDP-43-протеинопатии**, характеризующиеся убиквитин-реактивными цитоплазматическими и ядерными включениями, - причина большинства случаев ЛВД, семантической деменции, а также сочетания ЛВД с болезненностью двигательных нейронов; одним из наиболее частых вариантов, относящихся к этой группе (5-15% случаев ЛВД), является так называемый 3й тип лобно-височной дегенерации с убиквитин-реактивными изменениями, который связан с мутациями гена, кодирующего програнулин, локализованного на 17й хромосоме
 - **Другие лобно-височные дегенерации**, в том числе с нейрофиламентными включениями, а также не имеющие характерных морфологических изменений

Патоморфология

БА	СмД	ДТЛ	ЛВД
<ul style="list-style-type: none">-Сенильные бляшки- Внутриклеточные НФС- Церебральная атрофия с уменьшением объёма головного мозга- Атрофия преимущественно гиппокампа, глубинных отделов височной и теменной долей-Затем сенсорных и моторных зон лба.	<ul style="list-style-type: none">-Микроангиопатия с диффузной или лакунарной ишемией- Постишемическое и постгеморрагические кисты- Лейкоареоз- Атрофия головного мозга- Сенильные бляшки- НФС	<ul style="list-style-type: none">-Атрофия головного мозга преимущественно в теменно-затылочной области-Тельца Леви в определённой последовательности : базальные ганглии ядра ствола чёрная субстанция обонятельный анализатор дорзальные ядра.	<p>Локальные дегенеративно-атрофические изменения в лобно-височных долях (больше в орбито-фронтальной коре, в передних и медиальных отделах височной доли) Характерна асимметрия.</p>

Молекулярно-генетическая основа

дефекта

БА	СмД	ДТЛ	ЛВД
<p>Многофактор н. мутация 4-х генов, кодирующих: ПАБ (21 хр.) Пресенилин 1(14 хр.) Пресенилин 2 (1 хр.) АПО Е4 (19 хр.) + факторы риска</p>	<p>Мутация гена, кодирующего о АПО Е4 + повторные ТИА, ОНМК, ХИМ, микроангиоп атия, обеднение гемодинамич еско-го резерва</p>	<p>Мутация генов, кодирующих : АПО Е4, паркина, генов, кодирующих а- синуклеин и убиквитин гидролазу</p>	<p>Мутация гена на длинном плече 17 хр., кодирующего микротубулас- социированны й протеин (тау- позитивный вариант), или програнулина протеин (убиквитин- позитивный вариант)</p>

Механизм развития

БА	СмД	ДТЛ	ЛВД
<p>Дефектный ПАБ или его фрагменты откладываются в паренхиме мозга и в стенках церебральных сосудов, продуцируя Бета-амилоид. В мозге гнёздное отложение Бета-амилоида- это сенильные бляшки. В сосудах – амилоидная ангиопатия Повреждение амилоидом нейрональных мембран создаёт НФС внутри клеток. НФС содержат Тау-протеин, который вызывает необратимые изменения.</p>	<p>Сочетание микроангиопатии различного происхождения с амилоидной ангиопатией усиливает повторные события НМК (немые инфаркты, ОНМК, и другие), провоцируя запуск механизмов подобных БА.</p>	<p>Нарушение метаболизма белка внутренней мембраны нейрона-а- синуклеина приводит к появлению телец Леви. Страдают преимущественно глубокие структуры – ядро Мейнерта, аксоны которого проецируются и в лобную долю и в ствол, регулируя позу.</p>	<p>Нарушение метаболизма Тау-протеина (он входит в состав внутренней мембраны нейрона) приводит к Тау-патии. Поражение преимущественно левого полушария способствует поведенческим дефектам и дефектам речи.</p>

Клиника

БА	СмД	ДТЛ	ЛБД
<p>Начало за 15-20 лет до появления клинических симптомов.</p> <p>Симптомы нарушение:</p> <ul style="list-style-type: none">-памяти на текущие события- ориентации- речи (амнестическая афазия)- зрительно-пространственно о восприятия (конструктивная апраксия). <p>Апракто-агностический синдром.</p>	<p>В течение 5-6 лет от первых сосудистых событий</p> <p>Симптомы</p> <p>дизрегуляторны е расстройства:</p> <ul style="list-style-type: none">-нарушение планирования и организации деятельности- псевдобульбарный синдром- изменение походки-нарушение памяти.	<p>С момента появления клинических признаков 5-6 лет.</p> <p>Симптомы</p> <ul style="list-style-type: none">- замедление и заторможенность психических процессов- колебание концентрации внимания (флюктуации)- повторные зрительные галлюцинации (нет речевых расстройств)- периодически вегетативные кризы-экстрапирамидная недостаточность- Постуральная неустойчивость	<p>Начало с возраста 30-60 лет.</p> <p>Симптомы</p> <ul style="list-style-type: none">- Дефекты поведения (бестактность, импульсивность, пренебрежение нормами поведения)-Изменение пищевых и сексуальных пристрастий- Нарушение речи (акустическая или амнестическая или динамическая афазия)-Симптомы орального автоматизма

Течение

БА	СмД	ДТЛ	ЛВД
Быстро прогрессирующее (более чем за 5 лет).	Медленно прогрессирующее течение (10-20 лет), возможны периоды стабилизации.	Течение прогрессирующее. Длительность 10-11 лет.	Течение прогрессирующее.

Клинические формы

В настоящее время выделяют три основные клинические варианта ЛВД:

- поведенческий вариант лобно-височной деменции (ПЛВД), который проявляется ранними поведенческими и исполнительными нарушениями;
- первичная прогрессирующая афазия (ППА), при которой прогрессируют нарушения речи, грамматики и вербальной продукции;
- семантический вариант первичной прогрессирующей афазии (СППА).

● Для ПЛВД характерны следующие симптомы:

- социально неадекватное поведение (воровство в магазинах, непристойное обнажение, ненадлежащее знакомство с незнакомыми людьми, и т.д.);
- утрата социальных приличий (неуместные шутки, оскорбительные высказывания, грубость в отношении других людей, отсутствие смущения и т.д.);
- потеря симпатии или сочувствия к другим (несоответствующая реакция в ответ на болезнь близкого, отсутствие интереса к проблемам других, жестокие комментарии в отношении близких, детей, или пожилых людей);
- апатия и социальная изоляция с потерей интереса к работе, хобби или друзьям;
- плохое соблюдение гигиены или ухода за собой;
- стереотипное моторное поведение;
 - изменение пищевых привычек (переедание, предпочтение сладкого, неподобающие манеры за столом);
 - вредные привычки, включая злоупотребление спиртным, азартные игры, плевки, чрезмерное увлечение компьютерными играми

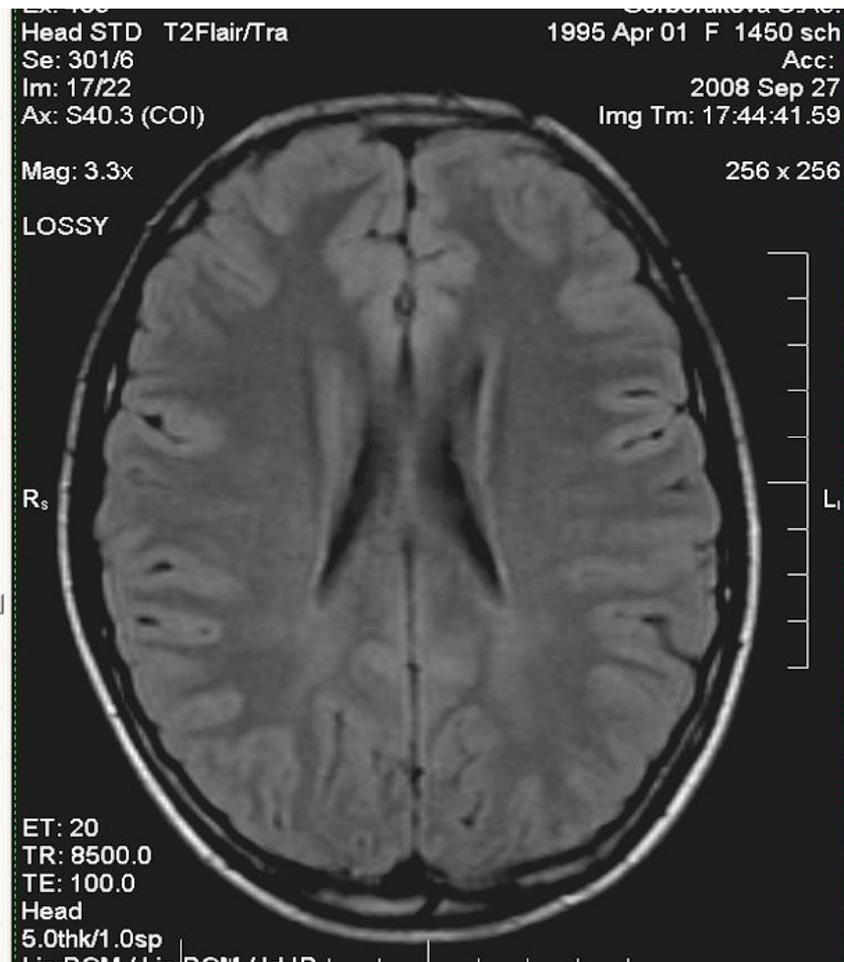
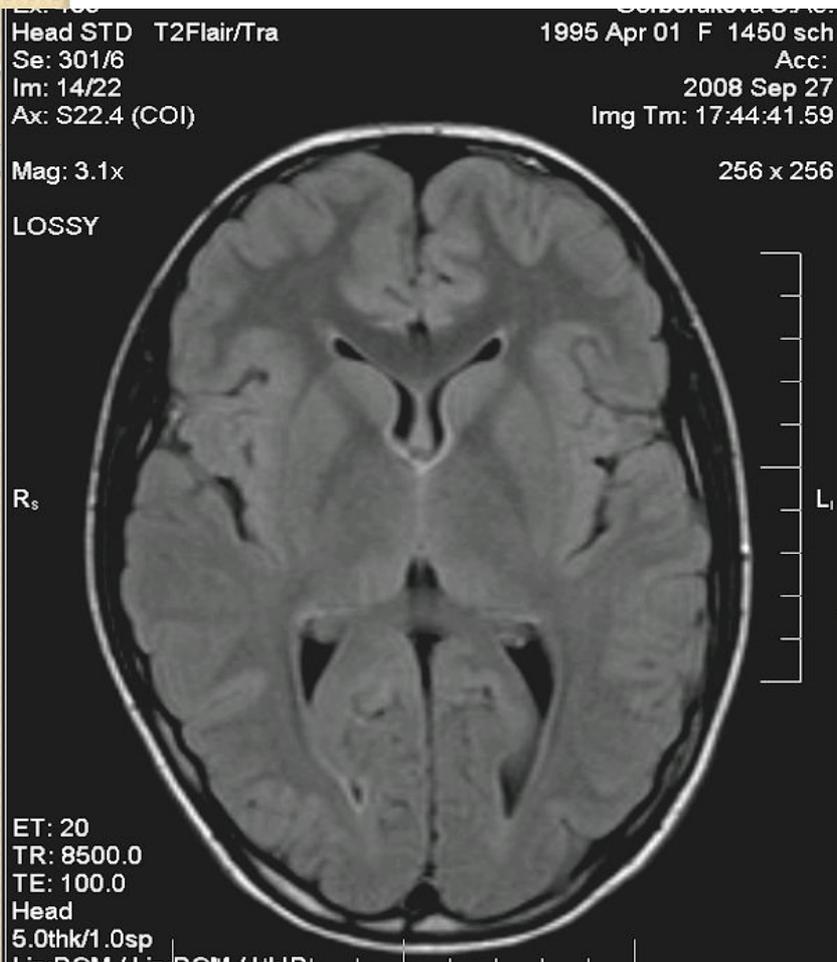
- **Первично прогрессирующая афазия** диагностировалась у 37,1% пациента. Для этой группы больных характерны такие речевые нарушения как снижение продуктивности речи, трудности в подборе слов или фраз, эхолалии, речевыми стереотипиями. При ППА речевые нарушения остаются изолированным или доминирующим клиническим синдромом в течение двух и более лет. Так как ППА чаще всего является вариантом дебюта лобно-височной дегенерации, обычно к речевым нарушениям в дальнейшем присоединяются снижение критики, а также когнитивные, поведенческие и эмоциональные нарушения лобного характера
- Значимые клинические признаки при ППА это нарушения устной и письменной речи, а именно дефицит слов, парафазии, затрудненность речи и аграмматизмы. Большинство больных демонстрировали трудности понимания грамматически сложных предложений. Эти расстройства являлись основной причиной нарушения повседневной деятельности на начальных этапах заболевания. Речь у данной группы больных была, как правило, медленной с множеством искажений, исключений, замещений, вставок или перестановок речевых звуков. Эти речевые нарушения были особенно заметны, когда пациент пытался произнести или повторить многосложные слова

- .Наиболее редкий вариант ЛВД—семантическая деменция выявилась у 20,0% пациентов, диагноз выставляется согласно критериям для семантического варианта первичной прогрессирующей афазии (СППА).
- Нарушения речи, связанные с семантической деменцией, развивались незаметно. Первоначально **пациенты с СППА (семантическая первичная прогрессирующая афазия) проявляют затруднения в подборе слов**, чаще это были существительные или имена собственные, а не глаголы или грамматические конструкции. Многие пациенты в начале заболевания замечали эти проблемы и относились к ним весьма критично. По мере прогрессирования заболевания у данной группы больных появлялись затруднения понимания смысла отдельных слов. Пациент начинал повторять это слово, спрашивая собеседника, что оно обозначает. В дальнейшем эти расстройства нарастали, из-за чего больному становилось трудно общаться с людьми.

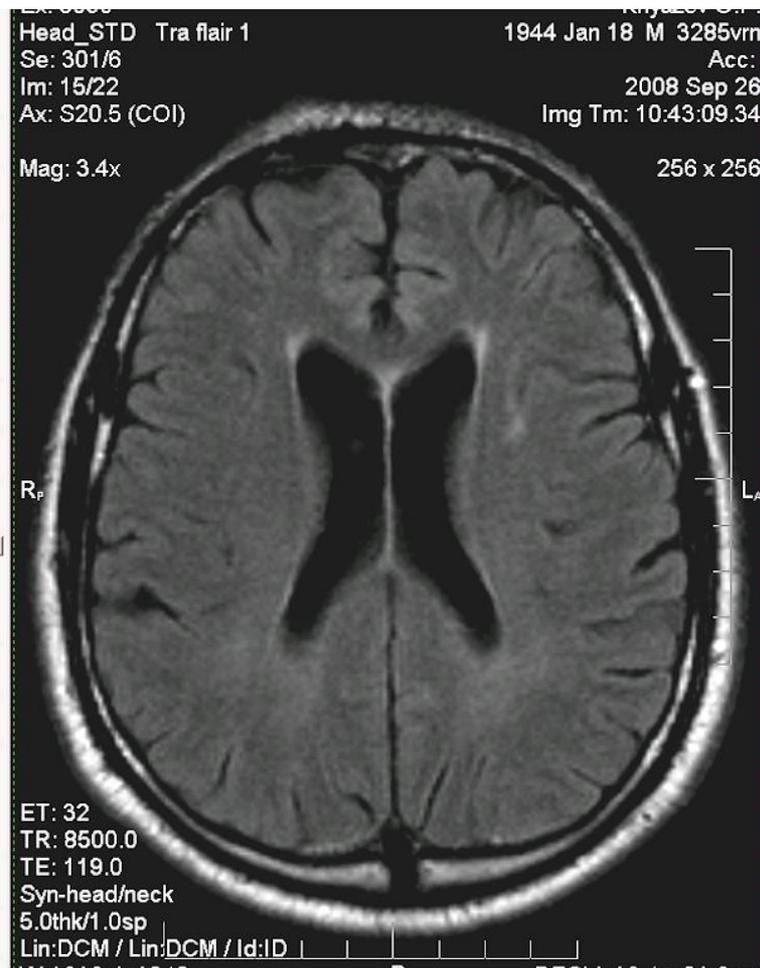
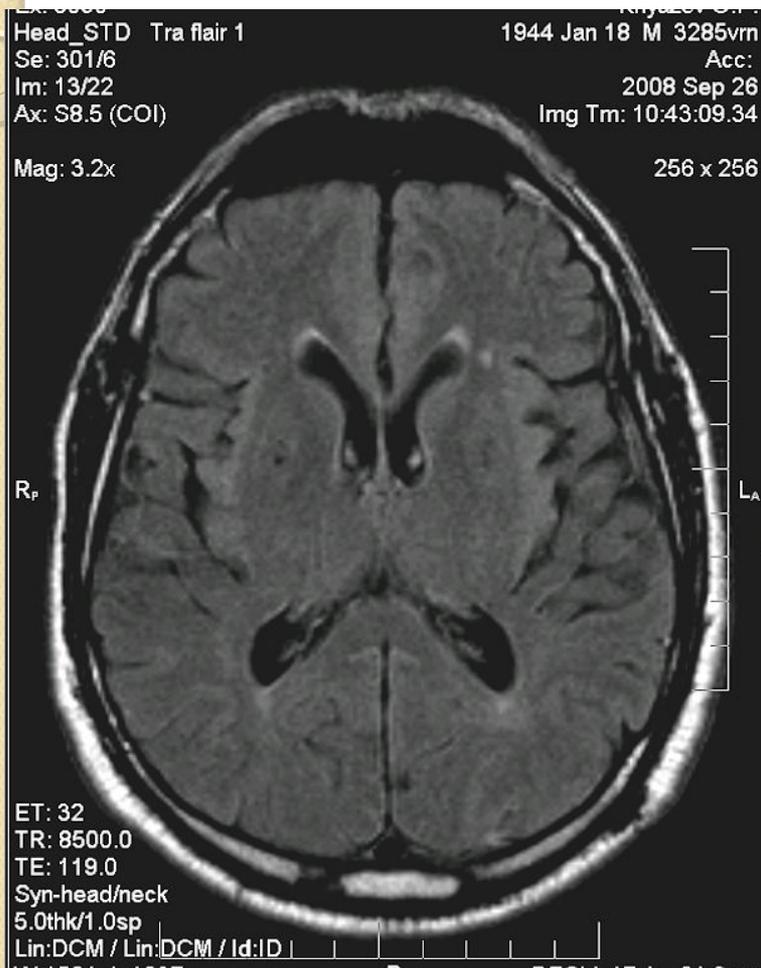
Диагностика

- Основывается на клинических данных и данных нейровизуализации.
- Растрорможенность – один из ранних симптомов заболевания, который обычно проявляется в первые 3 года болезни и может служить отличительным признаком ЛВД, позволяющим дифференцировать ее с БА, ДТЛ, СД. При помощи нейровизуализации удалось выявить взаимосвязь растрорможенности с вовлечением правого прилежащего ядра и мезотемпоральных структур, входящих в состав лимбической системы
- Апатия также один из первых признаков ЛВД, иногда парадоксально сочетается с растрорможенностью. Хар-тсся снижением мотивации, сужения кругов интересов, безразличием, инертностью
- Еще одим проявлением, позволяющим отличит ЛВД в первые годы болезни, является персеверативное, стереотипное или компульсивное (ритуальное) поведение
- На КТ и МРт головного мозга выявляется избирательная атрофия орбитофронтальной, медиальной префронтальной, передневисочной коры или коры островка обоих или одного, чаще недоминантного полушария.
- Большой чувствительностью в выявлении обладает ПЭТ и ОФЭКТ, которые выявляют лобную или передневисочную гипоперфузию или гипометаболизм

НОРМА (до 60 лет)



Норма (возрастная группа старше 60 лет)



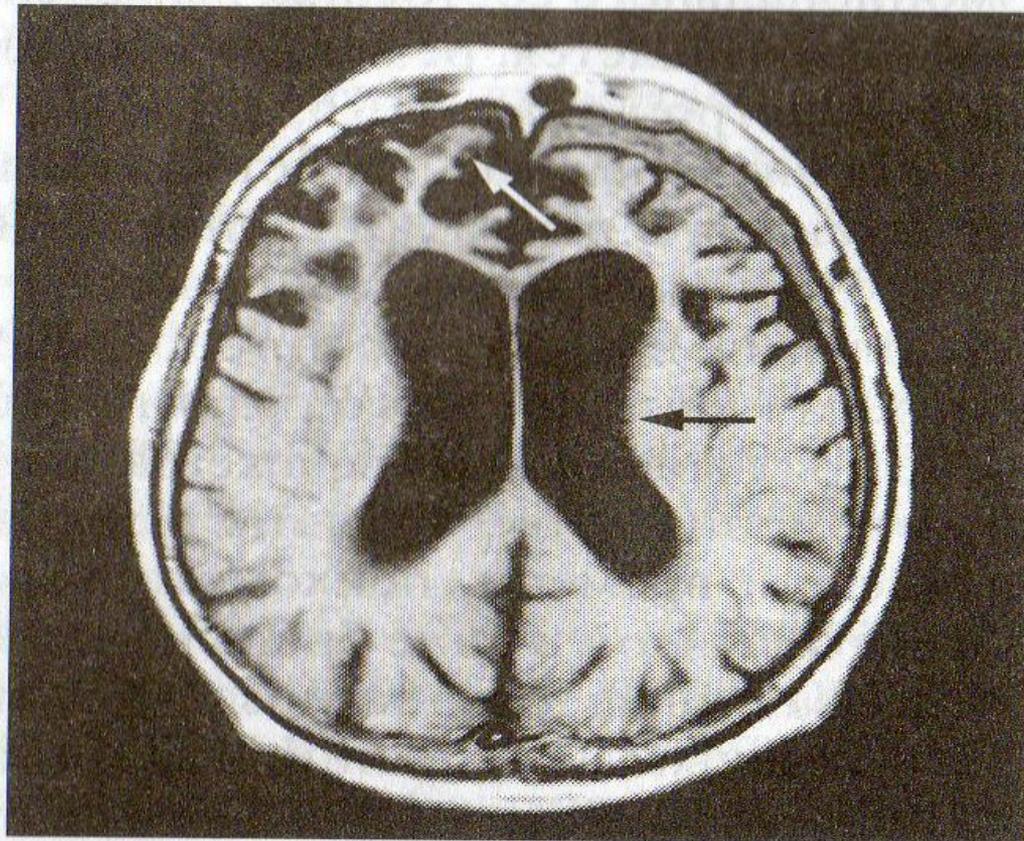
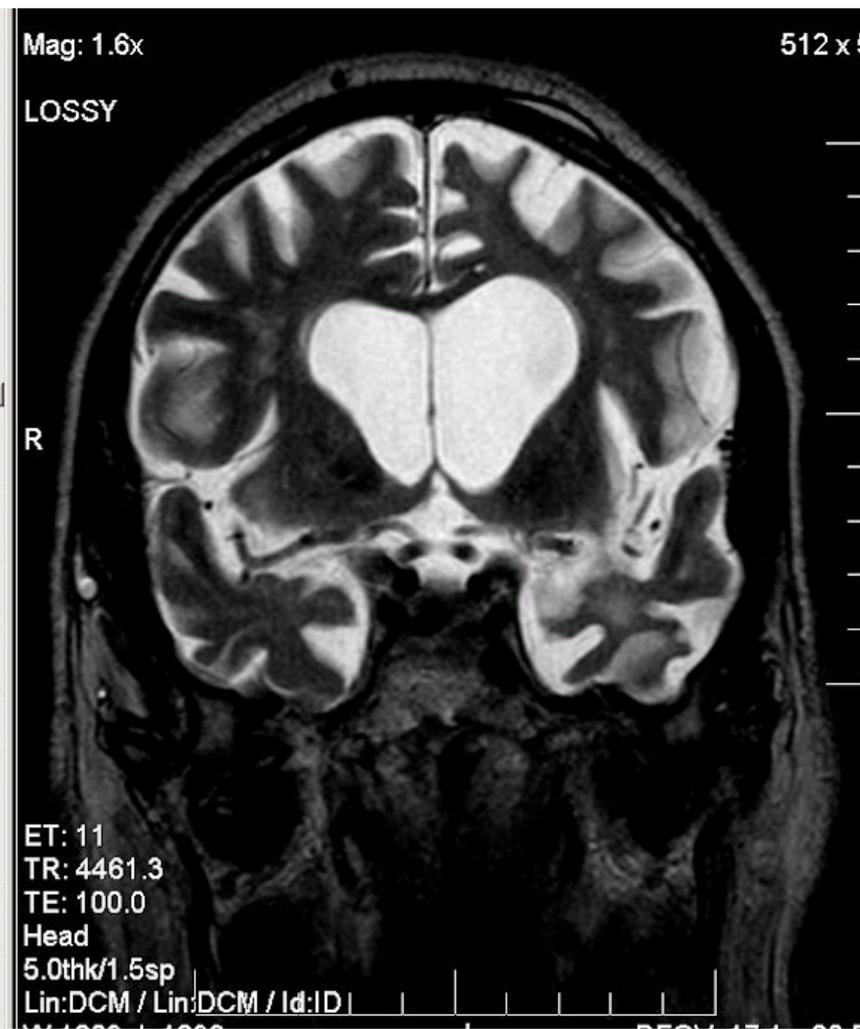


Рис. 2.5. МРТ головного мозга пациента с лобно-височной дегенерацией. Атрофия коры лобных долей головного мозга (*белая стрелка*), больше слева, внутренняя гидроцефалия (*черная стрелка*).

ЛОБНО-ВИСОЧНАЯ ДЕМЕНЦИЯ. МР-признаки



Лечение

- Для коррекции выраженных поведенческих симптомов – нейролептики в малых дозах (т.к. имеется склонность к развитию паркинсонизма). Предпочтительнее – атипичные нейролептики
- Некоторые улучшения в отношении как когнитивных, так и поведенческих нарушений удается добиться с помощью серотонинергических антидепрессантов
- В части случаев ЛВД выявлен четкий дофаминергический дефицит со снижением уровня метаболитов дофамина, а также количества пресинаптических рецепторов (нигростриарных окончаний) в области скорлупы и хвостатого ядра. Отсюда – потенциальная эффективность дофаминергической терапии. В некоторых исследованиях выявлены улучшения в когнитивных и поведенческих сферах
- Эмпирически применяют препараты мемантина. Акатинол Мемантин оказался эффективным в отношении как поведенческих, так и функциональных нарушений

Спасибо за
внимание!!!

