

SÉMANTICKÁ DEMENCE – DŮKAZ MNOHOTVÁRNOSTI PAMĚŤOVÝCH PROCESŮ

MUDr. Martin Vyhňálek, MUDr. David Škoda, MUC. Alexandra Varjassová, MUDr. Jakub Hort Ph.D.
Centrum pro poruchy paměti, Neurologická klinika dospělých 2. LF UK a FN Motol, Praha

Sémantická demence je u nás vzácně diagnostikované neurodegenerativní onemocnění z okruhu frontotemporálních lobárních degenerací charakterizované výraznou atrofií předního pólu temporálního laloku.

Na kazuistice pacienta sledovaného na našem pracovišti shrnujeme typické projevy tohoto onemocnění – selektivní postižení sémantické paměti s výraznou anomii, ušetření vizuokonstruktivních a praktických funkcí, paradoxní disociaci autobiografické paměti s ušetřením vzpomínek na události posledních měsíců a neschopností vybavit si vzpomínky z dětství. Tento zajímavý typ poruchy vysvětlujeme ve světle moderní teorie paměti.

Klíčová slova: sémantická demence, frontotemporální lobární degenerace, sémantická paměť, epizodická paměť.

V dějinách kognitivní neurologie jsou známy případy pacientů, u nichž neuropsychologická manifestace specifického poškození části mozku vedla k přelomové změně nazírání na funkci lidského myšlení.

Již legendárním pacientem je HM, u kterého chirurgické odstranění obou hipokampů sice snížilo množství epileptických záchvatů, ale přivodilo rovněž rozsáhlé selektivní poškození deklarativní paměti.

V posledním desetiletí se jedním z významných modelů pro studium sémantické (fakta, informace o vnějším světě) a epizodické paměti (prožití události) stala sémantická demence.

V následujícím článku představíme kazuistiku pacienta se sémantickou demencí, sledovaného na naší klinice. Shrňme charakteristiky této u nás vzácně diagnostikované choroby a pokusíme se vysvětlit specifickou poruchu paměti u pacientů se sémantickou demencí ve světle moderní teorie paměti.

Kazuistika

Padesátitřetiletý pacient byl odeslán do Centra pro poruchy paměti pro podezření na Alzheimerovu chorobu. Dle příbuzných nebyla v popředí obtíž porucha paměti, ale 3 roky postupně se horšící schopnost porozumění běžným slovům a porucha vyjadřování. Pacient byl jinak plně soběstačný a pracoval jako pomocný dělník na stavbě.

Námi provedené vyšetření kognitivních funkcí na začátku roku 2005 ukázalo výrazné potíže s pojmenováním obrázků (pacient byl schopen pojmenovat pouze 2 z 20 běžných předmětů a zvířat). Deficit se ale neomezoval pouze na pojmenování. V dalším testu s 30 obrázky běžných zvířat pacient sice označil všechna zvířata jako povědomá, ale nedokázal ve 30% případů říci, zda se jedná o exotické či u nás žijící zvíře a problémy mu též dělalo

přirazení skutečné barvy zvířete k černobílému obrázku.

Řeč pacienta měla chudý slovník a byla výrazně neinformativní, ale neobsahovala fonemické parafázie (komolení slov), ani agramatizmy (chyby ve větě stavbě). Chybějící slova pacient nahrazoval zájmeny, ojediněle používal sémantické parafázie (zaměňování jednoho slova jiným, často z příbuzné skupiny slov, např. rajče – okurka, stůl – židle).

Při vyšetření pacient nejdříve nedokázal běžné předměty (nůžky, píšťalka, harmonika) nejen pojmenovat, ale ani použít. Po praktické ukázce však rychle znovu objevil jejich funkci.

Neznalosti používání nástrojů si všimla i rodina. Například jednou pacient zatloukal hřebík kamenem. Když byl dotázán, proč nepoužil kladivo, bylo zřejmé, že zapomněl nejen smysl slova, ale i předmětu. Nicméně po několika minutách se znovu naučil s nástrojem pracovat.

Jindy si zase manželka všimla, že při vybavování nákupu dával cukr a sůl do ledničky.

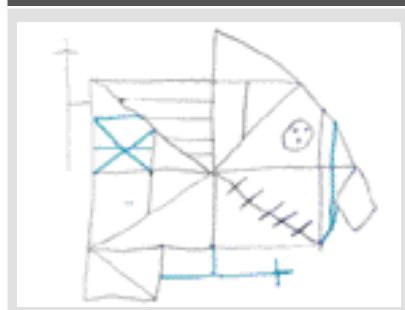
Zajímavá byla též porucha paměti. Dle manželky nebyla epizodická paměť postižena a pacient si velmi dobře pamatoval události posledních dnů i měsíců. Při vyšetření byl skutečně schopen tyto události popsat, vyjmenovat jména všech svých 9 dětí i udát přesně jejich stáří. Paradoxně ale zcela selhal při odpovědi na autobiografické otázky týkající se dětství a rané dospělosti. Nepamatoval si místo narození, kam chodil do školy ani jména svých sourozenců a rodičů. Věděl pouze své datum narození a uměl odvodit svůj věk.

Pacient si byl poruchy paměti vědom a tvrdil, že údaje zapomněl.

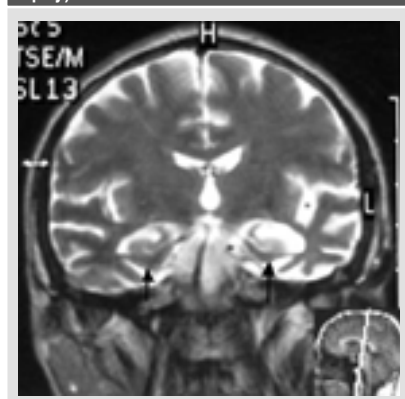
Vyšetření kognitivních funkcí dále prokázalo výrazně sníženou verbální fluenci (pacient vyjmenoval během 3 minut pouze 5 slov začínajících na K, N a P v české verzi FAS testu), výraznou poruchu verbální paměti

v testu AVL (Auditory Verbal Learning Test) s převahou deficitu vybavování nových informací (celkem 16 slov vybavených spontánně v pěti za sebou následujících pokusech se zapamatováním 15 slov, 10 slov z 15 správně vybraných ze seznamu slov), relativně lehké postižení paměti vizuální v Bentonově vizuálním retenčním testu (4 body z 10 při okamžité reprodukci geometrických obrazců po paměti,

Obrázek 1. Kopie Reyovy figury ilustruje ušetření vizuokonstruktivních funkcí u pacienta se sémantickou demencí s MMSE 16



Obrázek 2. T2 vážený snímek magnetické rezonance u pacienta na začátku roku 2005 ukazuje atrofii předních částí temporálních laloků převažující inferolaterálně s výraznou převahou na levé straně. Na snímku je patrné relativní ušetření obou hipokampů (černé šipky) i frontálních laloků



celkem 8 chyb v 10 obrazech, plný počet bodů při rozeznávání dříve prezentovaných obrazů v Mattisově Dementia rating scale) a ušetření vizuokonstruktivních funkcí při kopii Reyovy figury (obrázek 1). Test hodin byl v normě, pacient neměl známky apraxie. MMSE ve vstupním vyšetření bylo 16 bodů s dominantní ztrátou ve verbálních úlohách (pojmenování předmětů, zapamatování slov).

K vyšetření frontálních funkcí jsme kromě již zmíněné verbální fluence použili test cesty (Trail Making Test), ve kterém pacient dosáhl normálního času v části A (26 s) a výrazně podprůměrného času v části B (4 minuty 38 s). Digit span byl na dolní hranici normy (digit span 5, obrácený digit span 4). Lurijova motorická sekvence byla v normě.

Klinické neurologické vyšetření bylo v normě, axiální reflexy byly negativní.

V době prvního vyšetření udávala rodina mírnou iritabilitu a agresivitu, pacient neměl jiné poruchy chování.

Provedená magnetická rezonance (MR) (obrázek 2) prokázala výraznou atrofii přední části levého temporálního laloku s maximálním postižením inferolaterální oblasti a relativním ušetřením levého hipokampu. Zajímavé bylo též ušetření obou frontálních laloků.

Nalezená atrofie na vyšetření MR odpovídala zónám hypoperfuze na vyšetření SPECT.

Základní laboratorní screening byl v normě. Vyšetření mozkomíšního moku neprokázalo známky akutního zánětlivého postižení, vyšetření biomarkerů demencí nesvědčilo pro Alzheimerovu chorobu (mírně zvýšená hladina celkového tau proteinu, normální hladina beta amyloidu i phospho-tau proteinu).

Během 6 měsíců sledování se u pacienta prohloubily poruchy chování – zhoršila se iritabilita, agresivita, objevila se koprolálie (nadměrné a opakované užívání neslušných slov). Pacient se přestal starat o oblékání a hygienu.

Tyto poruchy chování z velké části ustoupily po zahájení terapie memantinem a citalopramem.

Diskuze

Klasifikace FTD

Sémantická demence je spolu s frontotemporální demencí (někdy nazývanou též behaviorální forma frontotemporální demence) a progresivní nonfluentní afázií řazena mezi frontální lobární degenerace (8) (tabulka 1).

Uvedené jednotky jsou vymezeny klinicky a mají charakteristický obraz atrofie na zobrazovacích metodách, i když bývají popisovány četné klinické přechodné formy (9).

Jiné dělení frontálních lobárních degenerací založené na základě imunohistochemického nálezu rozlišuje 4 základní typy abnormit:

Tabulka 1. Klinické dělení frontotemporální lobární degenerace

	klinická jednotka	lokalizace hlavních neuropatologických změn	hlavní charakteristické klinické projevy
frontotemporální lobární degenerace	frontotemporální demence sensu stricto (behaviorální forma frontotemporální demence)	prefrontální a přední temporální lalok	poruchy chování, dysexekutivní syndrom
	primární progresivní afázie	levé frontotemporální pomezí	expresivní afázie
	sémantická demence	temporální laloky – zejména přední část inferolaterálně s levostrannou převahou	anomie, porucha sémantické paměti

Tabulka 2. Základní Nearyho diagnostická kritéria sémantické demence (8) (úplná kritéria viz reference)

A) Pozvolný nástup a progresivní zhoršování obtíží
B) Jazykové obtíže charakterizované: a) fluentní ale bezobsažnou spontánní řečí b) ztrátou smyslu slov projevující se potížemi s pojmenováním a porozuměním c) sémantickými parafáziemi (nahrazováním slov slovy s jiným smyslem)
C) Potíže s vnímáním charakterizované a) prosopagnosií (porušená schopnost rozeznávat tváře) b) asociativní agnosií (porušená schopnost rozeznávat identitu předmětů)
D) Neporušená schopnost porovnávání a reprodukce obrázků
E) Neporušená schopnost opakování slov
F) Neporušená schopnost hlasitého čtení a psaní pravidelných slov

1. obraz nespecifické frontotemporální lobární degenerace (bez nálezu charakteristických inkluzí)
2. intraneuronální inkluze ubiquitinu ve frontálním a temporálním neokortexu a v gyrus dentatus; tato forma frontotemporální demence může být asociována s amyotrofickou laterální sklerózou
3. obraz Pickovy choroby (korová glióza s intraneuronálními tau pozitivními inkluzemi – Pickovými tělísky a achromatickými tělísky – Pickovými neurony)
4. obraz familiární frontotemporální demence (mikrovakuolizace a tau pozitivní neurofibrilární smotky – tangles) (9).

Uvedené dvě klasifikace (klinická a histopatologická) se vzájemně překrývají.

Neuropatologická klasifikace McKhannova řadí do skupiny frontotemporálních demencí též progresivní supranukleární paralýzu a kortikobazální degeneraci (5), které, jak dokazují recentní publikace, jsou často obtížně klinicky odlišitelné od klasické frontotemporální demence (4, 6).

Sémantická demence

Pacienti splňující klinická kritéria sémantické demence tvoří asi 15–25% pacientů s frontální lobární degenerací (10).

Po klinické stránce je sémantická demence charakterizovaná níže uvedenými kritérii (8) (tabulka 2).

Na makroskopické úrovni je onemocnění v časně fázi charakterizováno výraznou atrofií předního pólu temporálního laloku. Hipokampální formace i frontální laloky jsou zprvu relativně ušetřeny.

Imunohistochemické nálezy u sémantické demence prokazují ve většině případů obraz frontotemporální degenerace s ubiquitin pozitivními inkluzemi či obraz nespecifické frontální lobární degenerace. V porovnání s ostatními dvěmi formami frontální lobární degenerace je obraz demence s Pickovými tělísky vzácnější a též nebyl zatím publikován žádný případ sémantické demence s histologickým obrazem kortikobazální degenerace či progresivní supranukleární paralýzy (1, 4, 6, 11). U malé části pacientů s klinickým syndromem sémantické demence byl nalezen histopatologický obraz Alzheimerovy choroby, což ukazuje na překryv klinických projevů obou onemocnění (1).

Ve většině případů je atrofie stranově asymetrická. Postižení levého laloku koreluje s typickými projevy sémantické demence. Pacienti, kteří mají též výraznou pravostrannou atrofii, mají častější a výraznější přidružené poruchy chování (12).

Diagnóza sémantické demence

Platná klinická kritéria se z největší části opírají o charakteristický klinický obraz popsaný výše. Kromě popisu typických obtíží je třeba nález objektivizovat podrobným neu-

ropsychologickým vyšetřením. Podezření na sémantickou demenci výrazně podpoří nález fokální atrofie předního polu temporálního laloku zejména na levé straně.

Oproti klasické frontotemporální demenci nejsou zprvu poruchy chování u pacientů se sémantickou demencí v popředí a dostavují se až později. Rovněž chybí výraznější známky postižení frontálních laloků (pacienti se sémantickou demencí nemají pozitivní archaické reflexy, za jejichž fyziologickou inhibici zodpovídá frontální lalok a rovněž dysexekutivní syndrom je méně zřetelný).

K rozlišení od progresivní nonfluentní afázie pomůže podrobné vyšetření řečových funkcí. U sémantické demence dominuje výrazná anomie kombinovaná s poruchou porozumění, gramatická stavba vět je zachována a slova nejsou komolena. Pacienti s primární progresivní afázií trpí nonfluentní afázií s četnými agramatizmy (neschopnost organizovat slova do vět podle gramatických pravidel) a fonemickými parafáziemi (záměna hlásek a slabik ve slovech), porozumění smyslu slov je zpočátku zachováno a sémantická paměť není výrazněji postižena.

Poruchy paměti u sémantické demence

Jak lze zasadit poruchy paměti u sémantické demence do současných představ o fungování paměti? Poměrně vyčerpávající odpověď podává souhrnný článek J. M. Murre a článek Hodgesův (3, 7).

Paměť je tradičně dělena na paměť ne-deklarativní neboli procedurální (sloužící k zapamatování pohybových stereotypů a percepčních schémat) a na paměť deklarativní. Deklarativní paměť je dále dělena na paměť epizodickou sloužící k zapamatování prožitých událostí a na paměť sémantickou, shromažďující informace o vnějším světě.

Není pochyb o krucální roli hipokampální formace při ukládání nových informací do obou těchto typů deklarativní paměti. Procesem konsolidace dochází postupně k tvorbě trvalé paměťové stopy v neokortexu, což je pravděpodobně akcentováno zejména u paměti sémantické. Sémantická informace se postupem času propojuje s dalšími znalostmi uloženými v neokortexu a stává se na hipokampu nezávislou. Zatímco tedy pro vybavení recentně nabytých znalostí je třeba intaktní hipokampální formace, v horizontu měsíců až let není již hipokampus k vybavení informace nutný.

Vzhledem k tomu, že ukládání epizodických informací je u sémantické demence vel-

mi málo postiženo, vyvracejí pacienti s touto chorobou platnost Tulvingovy představy o závislosti epizodické paměti na paměti sémantické (13).

U Alzheimerovy choroby je vnitřní část temporálního laloku obsahující hipokampální formaci jednou z nejdříve postižených struktur a asociální neokortikální oblasti jsou postiženy později. Pacienti s Alzheimerovou chorobou mají proto již v časně fázi výrazný deficit ukládání do deklarativní paměti. Sémantická i epizodická paměť u nich vykazuje časový gradient s nejvýraznějším postižením nedávno nabytých vzpomínek a znalostí a ušetřením starších vzpomínek. Paměťové stopy jsou u nich smazávány opačným způsobem, než vznikly (klasický obraz pacienta s Alzheimerovou chorobou, který dokáže podrobně vyprávět o svých školních letech a přitom neví, co měl dnes k snídani).

Pacienti se sémantickou demencí mají inverzní deficit paměti. Vzhledem k relativnímu ušetření hipokampů nemají v časně fázi výraznější deficit ukládání nových informací, zatímco vybavování starších vzpomínek a znalostí uložených v neokortexu je výrazně postiženo. Typický pacient se sémantickou demencí si počíná poměrně dobře v paměťových úlohách pracujících se slovy, která zná a velmi dobře si pamatuje prožité události několika uplynulých týdnů či měsíců, zato selhává při vybavování dříve prožitých událostí.

Převaha postižení sémantické paměti nad pamětí epizodickou u těchto pacientů je vysvětlována větší závislostí sémantické paměti na neokortexu.

Závěr

Pacient představoval typický případ sémantické demence a splňoval většinu z důležitých charakteristik sémantické demence shrnuté v Nearyho kritériích:

- selektivní postižení sémantické paměti způsobující výraznou anomii, poruchy porozumění jednotlivým slovům, sníženou verbální fluenci a narušení obecných znalostí
- nepřítomnost fonemických parafází a ušetření větné stavby
- ušetření praktických a vizuokonstruktivních funkcí a schopnosti řešit běžné denní úkoly.

Pacient dále manifestoval pro tuto chorobu typickou disociaci autobiografické paměti s ušetřením vzpomínek na několik posledních měsíců a výrazné postižení vzpomínek z dětství.

Sémantická demence je degenerativní choroba patřící do skupiny frontálních lobárních degenerací. Vzhledem k fokálnímu charakteru degenerativního postižení mají pacienti s touto diagnosou klinicky zajímavý obraz se selektivním postižením pouze některých kognitivních funkcí a sémantická demence tak představuje vzácnou možnost studia mechanismu vzniku a uchování paměťové stopy a vztahu mezi sémantickou a epizodickou pamětí.

Literatura

- Davies RR, Hodges JR, Kril JJ, Patterson K, Halliday GM, Xuereb JH. The pathological basis of semantic dementia. *Brain*. 2005 Sep; 128(Pt 9): 1984–1995.
- Hodges JR, Davies RR, Xuereb JH, Casey B, Broe M, Bak TH, Kril JJ, Halliday GM. Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia. *Ann Neurol*. 2004 Sep; 56(3): 399–406.
- Hodges JR, Graham KS. Episodic memory: insights from semantic dementia. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2001 Sep 29; 356(1413): 1423–1434. Review.
- Kertesz A, McMonagle P, Blair M, Davidson W, Munoz DG. The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain*. 2005 Sep; 128(Pt 9): 1996–2005.
- McKhann GM, Albert MS, Grossman M, Miller B, Dickson D, Trojanowski JQ; Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Arch Neurol*. 2001 Nov; 58(11): 1803–1809.
- Lipton AM, White CL 3rd, Bigio EH. Frontotemporal lobar degeneration with motor neuron disease-type inclusions predominates in 76 cases of frontotemporal degeneration. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2004 Nov; 108(5): 379–385.
- Murre JM, Graham KS, Hodges JR. Semantic dementia: relevance to connectionist models of long-term memory. *Brain*. 2001 Apr; 124(Pt 4): 647–675. Review.
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, Boone K, Miller BL, Cummings J, Benson DF. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998 Dec; 51(6): 1546–1554. Review.
- Neary D, Snowden J, Mann D. Frontotemporal dementia. *Lancet Neurol*. 2005 Nov; 4(11): 771–780.
- Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002 Jun 11; 58(11): 1615–1621.
- Shi J, Shaw CL, Du Plessis D, Richardson AM, Bailey KL, Julien C, Stopford C, Thompson J, Varma A, Craufurd D, Tian J, Pickering-Brown S, Neary D, Snowden JS, Mann DM. Histopathological changes underlying frontotemporal lobar degeneration with clinicopathological correlation. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2005 Oct 13; [Epub ahead of print]
- Thompson SA, Patterson K, Hodges JR. Left/right asymmetry of atrophy in semantic dementia: behavioral-cognitive implications. *Neurology*. 2003 Nov 11; 61(9): 1196–1203.
- Tulving, E Organization of memory: quo vadis. In *The cognitive neurosciences* (ed. M. S. Gazzaniga), pp. 839–847. Cambridge 1995, MIT Press.