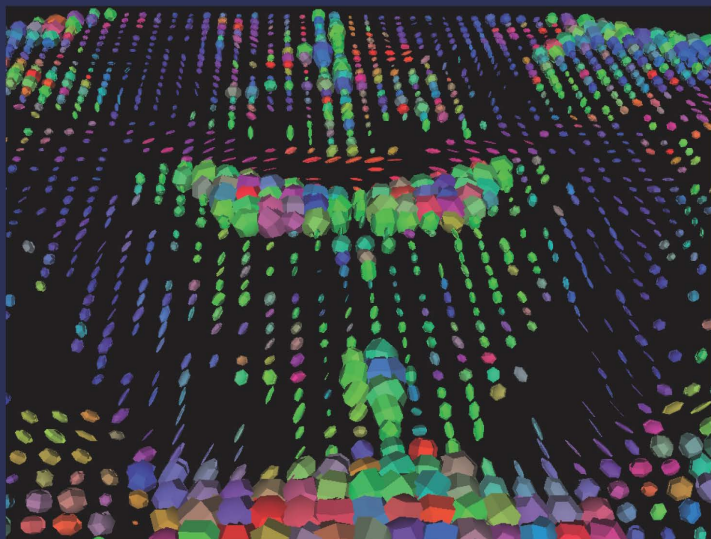


EDICE AESKULAP

Robert Rusina, Radoslav Matěj a kolektiv

Neurodegenerativní onemocnění



Za podporu vydání publikace děkujeme také společnostem



NADAČNÍ FOND



M  DONET





Robert Rusina, Radoslav Matěj a kol.

Neurodegenerativní onemocnění



Robert Rusina, Radoslav Matěj a kol.

Neurodegenerativní onemocnění

Vyloučení odpovědnosti

Autoři i vydavatel věnovali maximální možnou pozornost tomu, aby informace uvedené v knize odpovídaly aktuálnímu stavu znalostí v době přípravy díla k vydání. Přestože byly tyto informace pečlivě kontrolovány, nelze s naprostou jistotou zaručit jejich úplnou bezchybnost. Z těchto důvodů se vylučují jakékoli nároky na úhradu ať již přímých, či nepřímých škod.

Tato kniha ani žádná její část nesmí být kopírována, rozmnožována ani jinak šířena bez písemného souhlasu vydavatele.

Podpořeno následujícími granty a projekty:

PRVOUK P 20/FHS, PRVOUK 26/LF1/4, PRVOUK P 34/3LF,
IGA NT 11325-5/2010, IGA NT 13183, IGA NT12094-5/2011,
IGA NT12288-5/2011, IGA NT 13543-4/2012,
IGA NT 14145-3/2013, FNUSA-ICRC (no. CZ.1.05/1.1.00/02.0123)
z Evropského fondu regionálního rozvoje, MZ ČR – RVO,
FN v Motole 00064203, APVV (0048-11), GAUK 579412,
PDP3 – Norway grants, GAČR P303/12/1791



MLADÁ FRONTA

© Robert Rusina, Radoslav Matěj a kol., 2014

Cover © Renata Brtnická, 2014

© Mladá fronta a. s., 2014

Vydalo nakladatelství Mladá fronta a. s., Mezi Vodami 1952/9
143 00 Praha 4, www.mf.cz

ISBN: 978-80-204-3300-8

Hlavní autoři a editoři

doc. MUDr. Robert Rusina, Ph.D.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze

Neurologické oddělení TN, Praha

doc. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.

Oddělení patologie a molekulární medicíny TN, Praha

Ústav patologie 3. LF UK a FNKV, Praha

Autoři

doc. MUDr. Aleš Bartoš, Ph.D.

AD Centrum, Neurologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Psychiatrické centrum Praha

Mgr. Ondřej Bezdíček

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze

Mgr. Eva Bolceková

Katedra psychologie FF UK v Praze

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze

MUDr. Marie Buncová, CSc.

Radioizotopové pracoviště, IKEM, Praha

prof. PaedDr. Zsolt Cséfalvay, PhD.

Katedra logopédie, Ústav psychologických a logopedických štúdií

PedF UK v Bratislave

MUDr. Vladimír Gregor

Oddělení lékařské genetiky TN, Praha

doc. MUDr. Iva Holmerová, Ph.D.

Gerontologické centrum, Praha

doc. MUDr. Jakub Hort, Ph.D.

Kognitivní centrum, Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny, Brno

Mgr. Silvie Johanidesová

Neurologické oddělení TN, Praha

Gabor G. Kovacs, MD, PhD.

Klinisches Institut für Neurologie, Medizinische Universität Wien

doc. MUDr. Otakar Keller, CSc.†

Neurologické oddělení TN, Praha

MUDr. Jiří Keller, Ph.D.

Radiodiagnostické oddělení Nemocnice Na Homolce

Neurologická klinika 3. LF UK, Praha

MUDr. Jan Laczó, Ph.D.

Kognitivní centrum, Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny, Brno

Mgr. Tomáš Nikolai

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze

Mgr. Michala Peškeová

Gerontologické centrum, Praha

prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.

1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno
Výzkumná skupina Aplikované neurovědy CEITEC MU, Brno

MUDr. Zdeněk Rohan

Oddělení patologie a molekulární medicíny TN, Praha

prof. MUDr. Jan Roth, CSc.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze

prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc., FCMA

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze

MUDr. Kateřina Storey, Ph.D.

Neurologické oddělení TN, Praha

prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze

JUDr. Šárka Špeciánová

Etická komise VFN v Praze

MUDr. Tereza Uhrová, Ph.D.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

MUDr. Martin Vyhnálek

Kognitivní centrum, Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny, Brno

MUDr. Emílie Vyhnálková, Ph.D.

Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol, Praha
Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

MUDr. Oldřich Vyšata, Ph.D.

Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

MUDr. Alena Zumrová, Ph.D.

Klinika dětské neurologie a Centrum hereditárních ataxií
2. LF UK a FN Motol, Praha

Recenzenti

doc. MUDr. Roman Jirák, CSc.

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

MUDr. František Koukolík, DrSc., FCMA

Oddělení patologie a molekulární medicíny TN, Praha

Seznam zkratek

AGD	- nemoc s argyrofilními zrny
ALS	- amyotrofická laterální skleróza
AN	- Alzheimerova nemoc
APP	- amyloid prekursorový peptid
bvFTD	- behaviorální forma frontotemporální demence
CJN	- Creutzfeldtova-Jakobova nemoc
DLB	- demence s Lewyho tělísky
DR	- opakování vazebného místa pro molekuly mikrotubulů (direct-repeats)
FTD	- frontotemporální demence
FTLD	- frontotemporální lobární degenerace
FTLD-MND	- frontotemporální lobární degenerace spojená s onemocněním motoneuronu
FTLD-TDP	- FTLD s inkluzemi proteinu TDP-43
FTLD-UPS	- FTLD s ubiquitin pozitivními inkluzemi
MAPT	- gen pro tau protein
MCI	- mírná kognitivní porucha
MSA	- multisystémová atrofie
PCRN	- gen pro progranulin
PNFA	- primární progresivní nonfluentní (neplynulá) afázie
PRNP	- gen pro prionový protein
PrP	- prionový protein
PSP	- progresivní supranukleární obrna
SOD	- superoxid dismutáza
SD	- sémantická demence
TARDBP	- gen pro protein TDP-43
TDP-43	- transactive response DNA binding protein 43
vCJN	- nová varianta Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci

Tormoro

10 mg

OTEVÍRÁME BRÁNU DO PAMĚTI PACIENTŮM S ALZHEIMEROVOU CHOROUBOU

INDIKACE:¹

- Léčba pacientů se středně těžkou až těžkou formou Alzheimerovy choroby



Abbott přináší kvalitní a moderní léčivý přípravek.

Acare
KAŽDÝ DEN S VÁMI

unikátní pacientský program pro pacienty a jejich rodinné příslušníky.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název přípravku: Tormoro 10 mg. **Složení:** 1 potahovaná tableta obsahuje mementin hydrochlorid 10 mg (odpovídá mementinu 8,31 mg). **Léková forma:** potahované tablety. **Indikace:** středně těžká až těžká forma Alzheimerovy choroby. **Kontraindikace:** přecitlivělost na léčivou nebo kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Dávkování:** Maximální denní dávka je 20 mg. Z důvodu snížení rizika výskytu nežádoucích účinků se udrzovací dávky dosahuje postupným zvyšováním denní dávky po 5 mg týdně během prvních 3 týdnů léčby – tj. prvních 7 dní se užívá polovina 10mg potahované tablety (5 mg), dalších 7 dní jedna 10mg potahovaná tableta (10 mg), dalších 7 dní jeden a půl 10mg potahované tablety (15 mg) a od 4. týdne by měl pacient užívat dvě 10mg potahované tablety (20 mg) denně, což je udrzovací dávka. Pacienti s poruchou funkce ledvin – u středně těžké až těžké poruchy 10 mg denně, u středně těžké poruchy lze po minimálně 7 dnech při dobré snášenlivosti titrovat dále na 20 mg denně. Podávání přípravku se u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nedoporučuje, u lehkých poruch není třeba úprava dávky. **Zvláštní upozornění:** Opatrnost se doporučuje u pacientů s epilepsií, s předchozí anamnézou křečí nebo u pacientů s predispozičními faktory pro epilepsii. Vzhledem k riziku farmakotoxické psychózy je třeba se vyvarovat současné léčbě přípravku amantadin, ketamin nebo dextrometorfan. U pacientů s nedávno prodělaným infarktem myokardu, nekompenzovaným městnavým srdečním selháním nebo nekontrolovanou hypertenzí by měla případná léčba probíhat za jejich

pečlivého sledování. **Interakce:** Při současné léčbě se mohou zvýšit účinky L-dopy, dopaminergních agonistů a anticholinergik a naopak snížit účinky barbituratů a neuroleptik. U látek, jako cimetidin, ranitidin, prokainamid, chinidin, chinin a nikotin existuje riziko zvýšení plazmatických hladin. Při současném užívání s hydrochlorothiazidem nebo s jakoukoli kombinací, která hydrochlorothiazid obsahuje, může dojít ke snížení hladiny hydrochlorothiazidu v séru. U pacientů současně léčených perorálními antikoagulanty se doporučuje pečlivé sledování protrombinového času nebo INR. **Těhotenství a kojení:** Mementin se nemá v těhotenství užívat, pokud to není zcela nezbytné. Ženy užívající mementin nemají kojit. **Nežádoucí účinky:** Časté: hypersenzitivita, somnolence, závratě, poruchy rovnováhy, hypertenze, dyspnoe, zácpa, zmenšené hodnoty jaterních testů, bolest hlavy. Méně časté: myoktické infekce, zmatenost, halucinace, poruchy chůze, srdeční selhání, žilní tromboza/tromboembolismus, zvracení, únava. **Předávkování:** mezi příznaky patří únava, slabost a/nebo průjem, ovlivnění funkce centrálního nervového systému. Neexistuje specifické antidotum. **Podmínky uchování:** žádné zvláštní podmínky uchování. **Balení:** 28, 30, 56, 60 a 98 tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Abbott Laboratories s.r.o., Praha, Česká republika. **Registrační číslo:** 06/481/13-C. **Datum poslední revize textu:** 4. 12. 2013. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění a jeho výdej je vázán na lékařský předpis. *Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.*

Reference: 1. SPC: Tormoro 10 mg. Datum poslední revize textu: 4. 12. 2013

Abbott Laboratories, s.r.o.
Hadovka Office Park, Evropská 2591/33d, 160 00 Praha 6
Tel.: 267 292 111, Fax: 267 292 100, www.abbott.cz

Abbott
A Promise for Life

Obsah

Seznam autorů	3
Seznam zkratk	5
Předmluva	11

Díl první:

Definice, vymezení pojmů, klasifikace neurodegenerací

Historické aspekty neurodegenerativních nemocí

Z. Rohan	14
--------------------	----

Patofyziologie neurodegenerativních nemocí	19
--	----

Klasifikace neurodegenerativních nemocí	24
---	----

Neuropsychologické vyšetření u neurodegenerativních onemocnění S. Johanidesová	28
--	----

Poruchy řeči u neurodegenerativních onemocnění

Z. Cséfalvay	34
------------------------	----

Porucha chování v REM spánku K. Šonka	40
---	----

Delirium T. Uhrová	44
------------------------------	----

Behaviorální a psychologické symptomy demence

T. Uhrová	49
---------------------	----

Zobrazovací metody u neurodegenerativních onemocnění J. Keller

J. Keller	55
---------------------	----

SPECT mozku u demencí M. Buncová	61
--	----

Likvorová diagnostika demencí A. Bartoš	66
---	----

Elektroencefalografie u neurodegenerativních onemocnění O. Vyšata

O. Vyšata	74
---------------------	----

EMG u neurodegenerativních onemocnění O. Keller	79
---	----

Neuropatie – úvod Spoluautor Z. Rohan	84
---	----

Díl druhý:

Přehled neurodegenerativních onemocnění

Stárnutí a kognitivní funkce

J. Laczó, M. Vyhnálek, J. Hort	90
--	----

Mírná kognitivní porucha	
<i>M. Vyhnálek, J. Laczó, J. Hort</i>	95
Alzheimerova nemoc	
<i>J. Hort, J. Laczó, M. Vyhnálek</i>	102
Frontotemporální lobární degenerace – přehled a dělení.	113
Frontotemporální demence (behaviorální varianta)	124
Progresivní afázie	
<i>spoluautor Z. Cséfalvay.</i>	133
Progresivní supranukleární obrna (Steeleův-Richardsonův-Olszewskiho syndrom)	
<i>J. Roth, E. Růžička</i>	144
Kortikobazální degenerace a kortikobazální syndrom	154
Synukleinopatie – obecný úvod	
<i>spoluautor Z. Rohan</i>	162
Parkinsonova nemoc <i>E. Růžička, J. Roth.</i>	167
Parkinsonova nemoc s demencí	176
Demence s Lewyho tělísky <i>I. Rektorová</i>	184
Multisystémová atrofie <i>J. Roth, E. Růžička</i>	192
Onemocnění s opakováním tripletů	
<i>spoluautor Z. Rohan</i>	201
Huntingtonova nemoc <i>J. Roth, E. Růžička</i>	206
Friedreichova ataxie (FRDA)	
<i>E. Vyhnálková, A. Zumrová, M. Vyhnálek.</i>	214
Autozomálně dominantní spinocerebelární ataxie	
<i>M. Vyhnálek, E. Vyhnálková, A. Zumrová</i>	219
Onemocnění motorického neuronu <i>O. Keller.</i>	225
Amyotrofická laterální skleróza s demencí (Frontotemporální lobární degenerace s onemocněním motoneuronu)	233
Prionová onemocnění – přehled a genetické formy	242
Sporadická Creutzfeldtova-Jakobova nemoc	249
Nová varianta Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci (Willova nemoc)	257

Ostatní neurodegenerace	263
Překrývání neurodegenerativních onemocnění	266
<i>spoluautoři G. Kovacs, Z. Rohan</i>	264

Díl třetí:

Terapie, komunikační, etické a právní aspekty

Terapie neurodegenerativních nemocí	
- obecné aspekty	273
Farmakoterapie demencí.	275
Pokroky ve vývoji nových léčiv pro Alzheimerovu chorobu a méně časté demence <i>K. Storey</i>	279
Léčba neuropsychiatrických projevů <i>T. Uhrová.</i>	285
Psychosociální intervence <i>I. Holmerová</i>	289
Léčba pokročilé demence – paliativní přístup <i>spoluautorka I. Holmerová</i>	295
Komunikace s pacientem s neurodegenerativním onemocněním <i>Z. Cséfalvay</i>	299
Presymptomatické genetické testování neurodegenerativních nemocí <i>V. Gregor</i>	303
Zdravotnické a sociální služby <i>I. Holmerová, M. Peškeová</i>	308
Pečující a jejich podpora <i>I. Holmerová, M. Peškeová</i>	314
Právní souvislosti neurodegenerativních nemocí – Úvod <i>Š. Špeciánová</i>	319
Právní způsobilost fyzické osoby <i>Š. Špeciánová</i>	320
Informovaný souhlas <i>Š. Špeciánová.</i>	328
Sdělování diagnózy <i>Š. Špeciánová.</i>	337
Předem vyslovené přání <i>Š. Špeciánová</i>	340
Odebírání řidičských průkazů <i>Š. Špeciánová</i>	342
Klinické hodnocení léčiv za účasti osob s omezenou svéprávností <i>Š. Špeciánová</i>	347
Rejstřík	350



To conceive is nothing, to express is all.

Théophile Alajouanine

Cit.: Th. Alajouanine: Aphasia and artistic realization
(being the Harveian lecture of the Harveian Society, delivered
March 17th 1948). *Brain* 1948: 71; 229-241 (str. 239)

Předmluva

Neurodegenerativní onemocnění byla dlouho chápána velmi obecně a neurčitě jako důsledek mysteriózního zániku neuronů a mnohdy byly do této skupiny nemocí zařazovány choroby, u nichž nebyl jasný původ a/nebo mechanismus postižení.

Logickým vyústěním tohoto přístupu tak byla ze strany lékařů kombinace nedůvěry, prognostické neuchopitelnosti a terapeutického nihilismu ve vztahu k „neurodegeneracím“ a k pacientům, kterým byly tyto diagnózy klinicky stanoveny.

Co jsou neurodegenerace?

V poslední době se s rozvojem neurovědních poznatků, nových diagnostických metod a terapeutických možností zcela proměnilo naše chápání této skupiny nemocí. Je zřejmé, že se jedná o soubor onemocnění s poměrně přesně vymezenou patofyziologií, klinikou, prognózou i terapií. Jejich společným podkladem je ukládání depozit patologicky změněného proteinu v mozkové tkáni, tzv. „proteinopatie“.

Jak číst tuto knihu?

Knih je rozdělena do tří hlavních oddílů.

První oddíl se zabývá otázkou, co je podkladem neurodegenerací, jaké jsou etiopatogenetické mechanismy a jakými metodami lze upřesnit klinickou diagnózu.

Druhý oddíl čtenářům systematicky představuje přehledným způsobem jednotlivá neurodegenerativní onemocnění od epidemiologie přes klinický obraz, neuroradiologii až po terapeutické aspekty a neuropatologickou podstatu a diagnostiku.

Tuto část jsme koncipovali jako užitečný podklad pro klinickou praxi. Nebylo naším cílem vytvořit strukturovaný učební text ani vědecky pojatou monografii. Proto jsou obrázky vybrány s ohledem na názornost a umožňují srovnání mezi různými nemocemi.

Třetí oddíl je terapeuticky orientován, od léčby demencí přes terapii komplikací až po nefarmakologické přístupy. Nechybí ani sociální a právní pohled.

Na závěr každé kapitoly jsou vloženy odkazy na literaturu, opět s důrazem na klinickou praxi a s komentářem, proč by si měl čtenář přečíst právě tento zmíněný článek nebo text.

Komu je kniha určena?

Cílovou skupinou jsou především neurologové, psychiatři a geriatři, kteří se ve své klinické praxi setkávají s pacienty s neurodegenerativním onemocněním a jejich rodinnými příslušníky, ale na tomto poli nejsou specialisty. Doufáme, že kniha bude inspirací i pro další zájemce o tuto problematiku, od praktických lékařů přes psychology až po patology, ale může zaujmout i motivované studenty a mladé lékaře.

Proč kniha vznikla?

Na trhu je dostupný široký výběr odborné lékařské literatury, která pokrývá různé aspekty demencí i poruch hybnosti. Snažili jsme se vytvořit přehlednou a v klinické praxi využitelnou knihu, která zpřehlední nejčastější neurodegenerace jednotným stylem a pohledem.

Nezbytná je interdisciplinarita: Neurodegenerativní nemoci jsou charakterizované klinickými kritérii a paraklinickými vyšetřeními, definitivní potvrzení je úlohou neuropatologa. Proto je kniha důsledně koncipována jako pohled klinický a neuropatologický.

Nezbytná je specializace: Široký záběr klinických projevů od demence po parkinsonismus vyžaduje různý klinický i zkušenostní přístup, ačkoliv se jedná o manifestaci stejné skupiny onemocnění – neurodegeneraci. Proto jsme přizvali erudované odborníky z různých pracovišť.

Poděkování

Závěrem bychom rádi poděkovali spoluautorům, spolupracovníkům i našim nejbližším za trpělivost, podporu i individuální příspěví. Děkujeme i (spolu)pracovníkům nakladatelství Mladá fronta. Kniha by bez tak široké podpory nemohla vyjít.

Vzpomínku věnujeme doc. MUDr. Otakaru Kellerovi, CSc. Svou vlídností, nadhledem a zájmem o pacienty tolik inspiroval. Bohužel se vydání knihy nedočkal.

červenec 2014

Robert Rusina a Radoslav Matěj



NADAČNÍ FOND

Alzheimer nadační fond

Podporuje výzkum a vzdělávání odborníků v oblasti Alzheimerovy choroby a dalších neurodegenerativních onemocnění mozku.

Nabízí mladým vědcům účast v následujících programech:

1. Každoroční soutěž o **Cenu MUDr. Jana Bureše** za nejlepší odbornou publikaci mladých autorů zaměřenou na problematiku Alzheimerovy choroby a demencí v oblasti neurologie, psychiatrie, geriatrické a neurověd. Vítěz soutěže získává částku 30 000 Kč.
2. **AVASTipendium pro lidský mozek** – stipendijní program určený na podporu rozvoje léčby a výzkumu Alzheimerovy choroby a dalších neurodegenerativních onemocnění mozku. V letošním roce jsme díky Nadačnímu fondu AVAST rozdělili mezi uchazeče 1 milion Kč!
3. **Soutěž o cestovní granty na prestižní konferenci (AAIC, EFNS – ENS, ADPD)**
4. **Kurz metodologie výzkumu** pořádaný 2. lékařskou fakultou UK v Praze s finanční podporou ANF.
5. **Soutěž o nejlepší příspěvky zpracovávající téma, které souvisí s Alzheimerovou chorobou, v rámci konference Stárnutí 2014.**

Chcete se aktivně zúčastnit odborné konference, zajímavého kurzu nebo máte nabídku stáže na renomovaném zahraničním pracovišti? Přihlaste se do některé z našich soutěží nebo podejte samostatnou žádost mimo grantové řízení.

Sledujte náš FB a web
www.alzheimernf.cz

Mladá fronta a. s.
divize Medical Services

Profesionální
partner
pro vydávání
zdravotnické
literatury

Představujeme publikaci

Poruchy výživy u Parkinsonovy a Huntingtonovy nemoci



Cílem této publikace je poskytnout praktické informace jak o diagnostice a léčbě poruch výživy u malnutričních stavů obecně, tak informace týkající se nutriční péče o pacienty s Parkinsonovou a Huntingtonovou nemocí. Stručně je popsán též klinický obraz onemocnění a základní principy léčby. Publikace je určena především nemocným, jejich rodinám a pečovatelům, případně zdravotnickému personálu, který se na tuto problematiku nespécializuje.

Autor: Jiří Klempíř

Doporučená cena 60 Kč

Při objednání na
sleva 25%

knihy.cz

**MEDICAL
SERVICES**

Největší vydavatelství
zdravotnických titulů v ČR
a pořadatel kongresů,
konferencí a sympozií



Díl první:

**Definice,
vymezení pojmů,
klasifikace
neurodegenerací**

Historické aspekty neurodegenerativních nemocí

Z. Rohan

Synukleinopatie

Parkinsonova nemoc

V roce 1817 popsal **James Parkinson** (1755–1824) onemocnění, které nazval „shaking palsy“ (paralysis agitans, třaslavá obrna), a které následně Charcot pojmenoval „maladie de Parkinson“.

O sto let později **Friedrich Heinrich Lewy** (1885–1950) v Alzheimerově laboratoři v ústavu E. Kraepelina v Mnichově popsal u těchto pacientů v neuronech ncl. dorsalis n. X a v ncl. basalis Meynerti eosinofilní globoidní tělíska, která Tretjakov roku 1919 našel i v substantia nigra a pojmenoval je „Lewyho tělíska“. Vztah mezi přítomností Lewyho tělísek v mozku a demencí byl popsán až v roce 1961 v Japonsku.

V roce 1997 byla nalezena mutace v genu pro alfa-synuklein (SNCA) jako příčina familiární PN a alfa-synuklein byl identifikován jako součást Lewyho tělísek a Lewyho neuritů. V roce 2003 pak navrhl **Heiko Braak** stadia vývoje Parkinsonovy nemoci. Další geny asociované s familiárními formami PN byly identifikovány v letech 2003–2004 (geny DJ1, LRRK2 a PINK1).

Multisystémová atrofie

Další ze synukleinopatií, multisystémová atrofie (MSA), existuje jako vlastní pojem až od roku 1969, do té doby byly jednotky olivopontocerebelární atrofie (popsána Déjerinem v r. 1900), Shyův-Dragerův syndrom (Shy 1960) a striatonigrální degenerace (Adams 1961) považovány za oddělené entity.

Správnost sjednocení těchto tří jednotek potvrdila neuropatologie – v roce 1989 **Matyás Imre Papp** objevil argyrofilní gliální cytoplazmatické inkluze, tzv. Pappova-Lantosova tělíska, a do skupiny synukleinopatií byla MSA zařazena po roce 1998, kdy v Pappových-Lantosových tělískách byla prokázána přítomnost alfa-synukleinu.

Alzheimerova nemoc

První popis struktur „amas ronds“ („okrouhlé kupky“), odpovídající plakům, podali **Blocq** s **Marinescem** již v roce 1862. Speciálním barvením je znázornil **Emil Redlich** ve Vídni (1898) a jako první použil termín „plaque“, navrhl také popisný termín „miliare Nekrose“.

V roce 1906 **Alois Alzheimer** (1864–1915) prezentoval případ Auguste D., u níž popsal v mozku nejen přítomnost plak, ale i neuronálních klubek. Následně **Emil Kraepelin** nazval v roce 1910 nemoc „Alzheimerovou“ a tento název se udržel až do dnešní doby.

Významné a přitom pozapomenuté je dílo **Oskara Fischera** (1876–1942), který v roce 1907 publikoval dvanáct případů tzv. presbyophrenie, u kterých v mozku pozoroval argyrofilní plaky (správně předpokládal jejich bílkovinnou podstatu) a navrhl název „drusige Nekrose“. V roce 1910 potvrdil své nálezy u 56 podobných pacientů s plakami v mozku a popsal neuronální klubka. Roku 1912 zveřejnil případy presbyophrenie s rozdílnou neuropatologií, zejména vaskulární etiologie. Navrhl, že daný klinický obraz může mít různý morfologický podklad a jako první tak charakterizoval smíšenou demenci.

Molekulární složení plak a neuronálních klubek se podařilo rozklíčovat až v 80. letech 20. století, kdy byl z plak izolován beta amyloid a v neuronálních klubkách patologicky fosforylovaný protein tau.

V roce 1987 byla zjištěna vazba familiární AN s lokusem na chromozomu 21 a roku 1991 mutace v genu APP, která vedla k formulaci tzv. amyloidové hypotézy. V letech 1992 a 1995 byly popsány další mutace (geny presenilinu PSEN1, PSEN2). V roce 2013 se podařilo z archivního materiálu Auguste D. izolovat DNA a identifikovat mutace v genu PSEN1 (Phe177Leu).

Amyotrofická laterální skleróza

První popisy onemocnění motorického neuronu podali **Aran** (r. 1850 popsal variantu odpovídající progresivní muskulární atrofii) a **Duchenne** (r. 1860 formu označovanou dnes jako progresivní bulbární obrna). Nejucelenější popis poskytl **Jean-Martin Charcot** (1825–1893), který dal onemocnění dodnes užívaný název „sclérose latérale amyothrophique“, byť v USA je nemoc

známá spíše jako onemocnění **Lou Gehrigovo** a je pojmenováno po fenomenálním pálkaři New York Yankees, který ALS onemocněl.

Frontotemporální lobární degenerace

Pickova nemoc

Na popisu klinického obrazu „frontální demence“ má největší podíl **Arnold Pick** (1851–1924), který v roce 1892 demonstroval u pacienta Augusta H. obraz primární progresivní afázie s ohraničenou mozkovou atrofií, nicméně tento ani další následující případy nebyly histologicky vyšetřeny.

Neuropatologický obraz tak poskytl v roce 1911 až **Alois Alzheimer** s nálezem Pickových tělísek a Pickových buněk u lokalizovaných frontotemporálních atrofií mozku. V dalších letech vládl na poli frontálních demencí spíše zmatek pramenící z odlišného pojetí pojmů frontální demence či Pickova nemoc z klinického a neuropatologického pohledu.

Tauopatie

V roce 1964 byla popsána progresivní supranukleární obrna (PSP) a v roce 1968 kortikobazální degenerace (CBD), nicméně až v 80. letech byly vydány práce, ve kterých byl identifikován protein tau jako komponenta inkluzí u AN, Pickovy nemoci, PSP a CBD, což vedlo k prvotnímu rozlišení tzv. tauopatií (vyjma AN) na tau a non-tau FTLD.

V roce 1998 byl pak potvrzen vztah mezi tau proteinem a FTLD nálezem mutace v genu pro tau (MAPT) u dědičné frontální demence s parkinsonismem vázané na chromozom 17 (FTDP-17).

Amyotrofická laterální skleróza s demencí

V roce 1990 byla popsána tzv. demence bez výrazné histopatologie (DLDH – dementia lacking distinctive histopathology) a r. 1992 byly u případů DLDH s kombinací frontální demence a onemocnění motoneuronu (FTD-MND) popsány ubikvitin-pozitivní a tau a alfa-synuklein negativní inkluze.

Zásadní průlom nastal v roce 2006, kdy byl u případů FTD, FTD-MND i ALS identifikován protein TDP-43 jako součást ubikvitin-pozitivních inkluzí. Nedlouho poté byl popsán další protein, FUS.

Jako první se v roce 1993 podařilo identifikovat mutace v genu *SOD1* u části familiárních forem ALS, podžěji byly popsány další mutace [v genu *VCP* (valosin-containing protein) r. 2004, v genu *CHMP2B* r. 2005, v genu pro progranulin (*GRN*) r. 2006].

U části FTLT-DTP s nebo bez doprovodného onemocnění motorického neuronu byla známa asociace s mutací na krátkém raménku 9. chromozomu (9p); v roce 2011 se podařilo identifikovat kauzální mutaci – jedná se o patologickou expanzi hexanukleotidu GGGGCC v 72. otevřeném čtecím rámci na chromozomu 9 (*C9orf72*).

Huntingtonova nemoc

První zmínka z roku 1842 je připisována **Watersovi**; roku 1846 si **Gorman** všiml vyšší prevalence zvláštní formy chorei v určitých lokalitách a roku 1860 **Lund** podal ve Philadelphii v USA první podrobný popis tohoto onemocnění.

V roce 1872 pak **George Huntington** (1850–1916) podrobně popsal klinické projevy a rodokmeny u rodiny s touto nemocí. **Charles Davenport** v roce 1911 objasnil autozomálně dominantní přenos a všiml si také vlivu věku na vznik a závažnost symptomů.

V roce 1993 se podařilo identifikovat genový lokus 4p16.3 a v roce 1997 byly popsány agregáty proteinu huntingtinu (polyglutamylového řetězce) v neuronálních inkluzích u pacientů s Huntingtonovou nemocí (HN).

Prionová onemocnění

Popis zvířecí formy prionového onemocnění – scrapie – u ovcí se datuje do konce 18. století. První popisy Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci (CJN) podali roku 1920 **Hans Gerhard Creutzfeldt** (1885–1964) a roku 1921 **Alfons Maria Jakob** (1884–1931). Již v roce 1924 byl popsán případ dědičné formy CJN, u kterého byla z archivního materiálu roku 1995 nalezena mutace D178N.

V první třetině 20. století popsali **Gerstmann**, **Sträussler** a **Scheinker** (GSS) zvláštní onemocnění s mozečkovou symptomatikou a tremorem v rodině H. Až v roce 1981 bylo prokázáno, že GSS patří mezi prionová onemocnění a r. 1989 byla identifikována kauzální mutace GSS – P102L (v roce 1991 byla identifikována i u členů první popsané rodiny H.).

V roce 1951 publikovali **Ronald a Catherine Berndtovi** zprávu o nemoci kuru u kmene Fore v Papui-Nové Guineji. Na konci padesátých let pak **Daniel Carleton Gajdusek** (1923–2008) popsal kuru podrobněji a navrhl přenos kanibalismem.

Spojitost mezi kuru a transmisivními spongiformními encefalopatiemi byla částečně dílem náhody – **Igor Klatzo** publikoval na konci 50. let fotografie neuropatologie kuru, kterých si na výstavě v Londýně všiml veterinární patolog **William Hadlow** a upozornil na nápadnou podobu se scrapie a navrhl možnost infekčního přenosu kuru stejně tak jako je tomu u scrapie. Roku 1967 Gajdusek prokázal přenos kuru mezi šimpanzi a roku 1976 obdržel Nobelovu cenu za objev „nového mechanismu původu a šíření infekčních onemocnění“.

V roce 1982 zformuloval **Stanley B. Prusiner** prionovou hypotézu, která tvrdila, že původcem scrapie je protein, který označil jako „prion“ (proteinaceous infectious particle). Samotný prion byl poprvé spatřen r. 1983 **Patricií Merzovou** v elektronovém mikroskopu a r. 1984 se Prusinerovi podařilo prionový protein (PrP) identifikovat. Za formulaci prionové hypotézy a prokázání PrP jako nového infekčního agens byla Prusinerovi udělena r. 1997 Nobelova cena.

V osmdesátých letech a na začátku devadesátých let propukla ve Velké Británii epidemie bovinní spongiformní encefalopatie (BSE) a v roce 1996 **Robert G. Will** publikoval první případy „atypické CJN u mladistvých“, následně označené jako nová varianta CJN či Willova nemoc.

Iatrogenní přenos prionového onemocnění byl poprvé popsán při transplantaci rohovky v roce 1974 a od té doby byly identifikovány různé cesty iatrogenního přenosu CJN (durální štěpy, neurochirurgická instrumentace, růstový hormon izolovaný z lidských hypofýz). V roce 2004 byl pak ve Velké Británii popsán případ přenosu vCJN krevní transfuzí.

Doporučená literatura:

1. **Dickson DW, Weller RO (Eds). Neurodegeneration: The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders, 2nd Edition; 496 pages. Wiley-Blackwell, 2011** (základní monografie neuropatologie neurodegenerativních onemocnění popisující klinické, molekulárně biologické a neuropatologické aspekty neurodegenerací).

2. **Goedert M, Oskar Fischer and the study of dementia. Brain. 2009; 132, 1102-1111** (detailní rozbor práce a přínosu O. Fischera při prvních popisech Alzheimerovy nemoci).
3. **Goedert M, Spillantini, MG, Del Tredici K et al. 100 years of Lewy pathology. Nat Rev Neurol 2013; 9: 13-24** (přehled historie objevů na poli synukleinopatií).
4. **Goedert M, Ghetti B. Alois Alzheimer: his life and times. Brain Pathol. 2007; 17, 57-62** (stručná biografie Aloise Alzheimerera a přehled historie Alzheimerovy nemoci).
5. **Rademakers R, Neumann M, Mackenzie I R. Advances in understanding the molecular basis of frontotemporal dementia. Nat Rev Neurol. 2012; 8: 1-12** (state-of-the-art článek pojednávající o molekulárních, klinických, genetických a neuropatologických aspektech FTLD).

Patofyziologie neurodegenerativních nemocí

Definice a vymezení pojmu - neurodegenerace jako proteinopatie

V minulosti byla neurodegenerativní onemocnění chápána velmi obecně a neurčitě, jako důsledek obtížně uchopitelného zániku neuronů a jejich klasifikace se v průběhu času opakovaně měnila.

S rozvojem neurovědních poznatků a vývojem nových diagnostických metod došlo v posledních desetiletích k novému pojetí této skupiny nemocí, založeném na patofyziologickém a neuropatologickém podkladě.

Neurodegenerace jsou v současné době definovány jako stavy, při kterých dochází k **postupnému zániku specifických skupin neuronů**. Výsledkem selektivního postižení určité neuronální subpopulace je následný klinický obraz daného onemocnění.

Patofyziologickou podstatou neurodegenerativních onemocnění je **ukládání určitého specifického** - pro dané onemocnění typického - **proteinu do mozkové tkáně v kombinaci** s obecnými **mechanismy apoptózy** (řízené smrti buňky). U většiny onemocnění existují i geneticky podmíněné hereditární formy.

Z tohoto pohledu tedy můžeme neurodegenerativní onemocnění vymežit jako **specifické proteinopatie**. Z této koncepce vychází i **klasifikace neurodegenerací**, uvedená v samostatné kapitole.

Patofyziologickou podstatou jsou abnormální depozita jinak správně syntetizovaných a fungujících proteinů (např. tau protein nebo alfa-synuklein), která se stávají pro neurony toxická a spouštějí kaskádu dalších dějů, jež končí zánikem postiženého neuronu.

Proto do našeho přehledu nezahrnujeme hereditární onemocnění, která jsou někdy rovněž označována jako „neurodegenerativní“, ale jejich podstatou je zcela jiný princip: mutace v určitém genu, která vede k chybění specifického proteinu – často enzymu – nebo k vytvoření změněného proteinu, neschopného v organismu plnit svou fyziologickou – často enzymatickou – funkci (např. deficit arylsulfatázy u adrenoleukodystrofie, deficit pantotenkinázy u PKAN, mutace v genu pro sfingomyelinázu u Niemannovy-Pickovy choroby atd.) nebo deficit strukturální bílkoviny (např. ceruloplazminu u Wilsonovy nemoci).

Hlavní patofyziologické mechanismy neurodegenerací

Neurodegenerativní onemocnění jsou způsobena **kombinací** většího počtu **patogenetických vlivů**, z nichž jsou **čtyři hlavní**:

- 1) apoptóza,
- 2) produkce volných kyslíkových radikálů,
- 3) abnormální patologické proteinové agregáty, specifické pro jednotlivá onemocnění,
- 4) genetické pozadí (dědičně je podmíněno až 20 procent neurodegenerací).

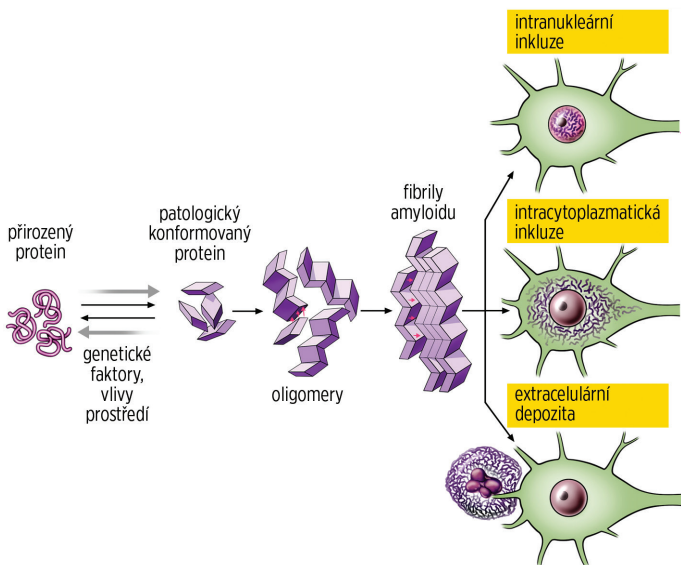
U jednotlivých nemocí se jejich podíl může lišit, nicméně v různé míře se uplatňují vždy.

Nesporně je jedním z nejdůležitějších **apoptóza** – programovaná buněčná smrt, velmi atraktivní mechanismus pro vysvětlení selektivní citlivosti neuronálních populací. Souhrou vnějších a vnitřních spouštěčích mechanismů dojde k interakci pro- a anti-apoptotických faktorů, které ve svém důsledku spustí nezadržitelnou kaskádovitou reakci s výsledným zánikem postižené buňky. Význam apoptózy podporuje skutečnost, že většina neurodegenerativních onemocnění není provázána větší zánětlivou reakcí.

Spojitost mezi programovanou smrtí buňky a buněčným energetickým metabolismem lze nalézt v mitochondriích, které jsou

zároveň největším producentem **volných kyslíkových radikálů** [reactive oxygen species (ROS)]. Působení ROS je dáno kombinací zvýšené produkce nebo nedostatečnou inhibicí jejich působení v důsledku poškození enzymatické buněčné výbavy.

Dalším významným patofyziologickým mechanismem jsou abnormální **patologické proteinové agregáty**, specifické pro jednotlivá onemocnění. Jejich vznik, interakce a nemožnost fyziologické degradace jsou v úzkém vztahu s přítomností ROS a jejich vlivem na posttranslační modifikace proteinů stejně jako je v úzké vazbě s komplexními intracelulárními metabolickými drahami. Porušené mohou být různé intracelulární enzymatické komplexy, velmi významné jsou kromě mnoha jiných v současnosti intenzivně studované **defekty ubikvitinového proteaso-**



Obr. 1 Schéma obecného principu neurodegenerací. Konformační změnou fyziologického peptidu dojde ke vzniku fibril amyloidogenního peptidu, který následně vytváří depozita extracelulárně nebo uvnitř buňky buď v cytoplasmě, nebo v jádře

mového systému. Poruchy intracelulárních degradačních mechanismů potencují vznik jak intracelulárních, tak i extracelulárních depozit patologických proteinových agregátů.

Genetické pozadí, vliv různých genových polymorfismů a postižení genomu patogenními mutacemi je čtvrtým v řadě hlavních patofyziologických mechanismů. Dědičně podmíněno může být až 20 procent neurodegenerací a neustále přibývají nové genetické varianty, které přímo či nepřímo souvisejí s jejich patofyziologií.

Souhrou působení výše popsaných dějů pak vznikají neurodegenerativní onemocnění. Pravděpodobně tedy dochází ke kombinaci více patologických jevů.

Obecně se v konečném důsledku jedná o součinné působení dvou základních procesů:

- 1) *specifického děje* – agregace určitého, pro dané onemocnění typického proteinu v CNS (stále není jasný mechanismus, jak hromadění abnormálních proteinů poškozuje neurony – tedy jedná-li se spíše o toxicitu proteinových agregátů nebo zda je významnější ztráta fyziologické funkce změněné bílkoviny),
- 2) *obecného sledu dějů* – společných pro celou skupinu neurodegenerativních onemocnění (nespecifický proces spojený se stárnutím – tvorba a působení volných radikálů – kdy neustále se zvyšující věk populace umožňuje výrazný nárůst incidence neurodegenerativních onemocnění).

Budoucí úspěšná terapie neurodegenerací by tedy měla být zaměřena oběma směry – jednak na vývoj nových léků schopných blokovat tvorbu nebo agregaci patologických bílkovin, jednak na omezení vzniku volných radikálů a neutralizovat jejich škodlivé působení. První skupina léků by měla směřovat cíleně na jednotlivé choroby, zatímco druhá skupina by byla použitelná v širším měřítku. Výhodou by byla i kombinace obou přístupů. Zcela samostatnou možností léčby budoucnosti je cílená genová terapie.

Patofyziologie neurodegenerativních nemocí – celkový souhrn

Neurodegenerativní onemocnění se vyznačují postupným zánikem specifické skupiny neuronů, což podmiňuje klinické projevy dané nemoci. Podstatou je ukládání specifického proteinu do mozkové tkáně v kombinaci s obecnými mechanismy apoptózy.

Uplatňují se čtyři hlavní patogenetické mechanismy: apoptóza, produkce volných kyslíkových radikálů, abnormální patologické proteinové agregáty specifické pro jednotlivá onemocnění a genetické pozadí (dědičně je podmíněno až 20 procent neurodegenerací).

Dochází tedy ke kombinaci specifického děje (agregace určitého, pro dané onemocnění typického, dosud správně syntetizovaného a fungujícího proteinu v CNS – např. tau protein nebo alfa-synuklein), a obecného sledu dějů, který je společný pro celou skupinu neurodegenerativních onemocnění.

Proto do našeho přehledu nezahrnujeme hereditární metabolická onemocnění, která jsou někdy rovněž označována jako „neurodegenerativní“, ale jejich podstatou je zcela jiný princip: mutace v určitém genu, která vede k chybění specifického proteinu – často enzymu – nebo k vytvoření změněného proteinu, neschopného v organismu plnit svou fyziologickou funkci, který je deponován v buněčných strukturách (tzv. tesaurismózy).

Doporučená literatura:

1. **Costanzo M, Zurzolo C. The cell biology of prion-like spread of protein aggregates: mechanisms and implication in neurodegeneration. *Biochem J.* 2013; 452: 1–17** (přehledně napsaný článek o agregaci proteinů u neurodegenerací s novými poznatky ohledně potenciální „infekciozity“).
2. **Dickson DW, Weller RO (Eds). Neurodegeneration: The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders, 2nd Edition; 496 pages. Wiley-Blackwell, 2011** (základní monografie neuropatologie neurodegenerativních onemocnění popisující klinické, molekulární biologické a neuropatologické aspekty neurodegenerací).
3. **Jellinger KA. Interaction between pathogenic proteins in neurodegenerative disorders. *J Cell Mol Med.* 2012; 16: 1166–1183** (přehledový článek o interakcích patogenních proteinů u neurodegenerativních onemocnění).
4. **Love S, Louis DN, Ellison DW, (eds). Greenfield's Neuropathology, 8th edition; 2400 pages. Hodder Arnold, 2008** (základní podrobná monografie neuropatologie).
5. **Matěj R, Rusina R. Neurodegenerativní onemocnění: Přehled současné klasifikace a diagnostických neuropatologických kritérií. *Cesk Patol.* 2012; 48: 83–90** (recentní přehledový článek v češtině o základních aspektech neurodegenerací).

Klasifikace neurodegenerativních nemocí

Koncept poruchy funkce klíčových strukturálních proteinů a zároveň hromadění patologických agregátů původně fyziologických proteinových molekul vedl až k současnému způsobu chápání této skupiny onemocnění postulovanému Dobsonovou skupinou jako tzv. **konformopatie**.

V současnosti platném třídění neurodegenerativních onemocnění se v názvech jednotlivých skupin těchto chorob uplatňují nejvýznamnější patofyziologické děje, které jsou v centru vývoje a progresu onemocnění, mnohdy je coby společný jmenovatel v názvu skupin onemocnění zastoupen změněný klíčový protein.

Zlatým standardem současnosti je tedy **třídění neurodegenerativních onemocnění z biochemického hlediska**, i když je zřejmé, že nové poznatky jasně ukazují, že prolínání jednotlivých neuropatologicky a biochemicky definovaných jednotek je mnohdy velmi intenzivní a v blízké budoucnosti bude třeba klasifikaci neurodegenerativních onemocnění zpřesnit, aby respektovala vývoj poznání, zejména jejich genetického pozadí.

Existuje řada klasifikací neurodegenerativních onemocnění, které nebyly a nejsou vždy jednoznačně přijímány a často se od sebe značně odlišují. S přihlédnutím k patogenezi a recentním poznatkům považujeme za nejúčelnější rozdělení do sedmi základních skupin.

Členění dle patofyziologického podkladu onemocnění má zjevnou výhodu v přehlednosti i logické úvaze, kdy u neurodegenerace platí, že **definitivní diagnóza je vždy neuropatologická**.

Správné rozpoznání těchto onemocnění během života pacientů je i v současné době velmi obtížné, klinicky se u neurodegenerativních onemocnění diagnóza určuje na úrovni „possible“ a „probable“.

Tab. 1 Klasifikace neurodegenerativních onemocnění dle patofyziologického podkladu

<p>Alzheimerova nemoc</p> <p>Frontotemporální lobární degenerace (FTLD) Tauopatie – Frontotemporální lobární degenerace s tau pozitivními inkluzemi (FTLD-tau) <u>Frontotemporální demence (FTD) tau pozitivní</u> Behaviorální varianta FTD (bvFTD) s tau inkluzemi – zahrnuje i Pickovu nemoc <u>Progresivní afázie (PPA)</u> Nonfluentní/agramatická varianta progresivní afázie <u>Frontotemporální lobární degenerace s postižením hybnosti („demence +“)</u> Progresivní supranukleární obrna (PSP) Kortikobazální degenerace Nemoc s argyrolinými zrny Demence a parkinsonismus s mutací v genu pro tau protein</p> <p>Fronto-temporální lobární degenerace s tau negativními inkluzemi (FTLD non-tau) <u>Frontotemporální demence (FTD) tau negativní</u> Behaviorální varianta FTD (bvFTD) s ubiquitin pozitivními inkluzemi (FTLD-UPS) Behaviorální varianta FTD (bvFTD) s inkluzemi proteinu TDP-43 (FTLD-TDP) Behaviorální varianta FTD (bvFTD) bez histologických změn <u>Progresivní afázie</u> Sémantická varianta progresivní afázie <u>Frontotemporální lobární degenerace s postižením hybnosti („demence +“)</u> Amyotrofická laterální skleróza s demencí (FTLD-MND)^x</p>
<p>Synukleinopatie Parkinsonova nemoc Parkinsonova nemoc s demencí Demence s Lewyho tělísky (DLB) Multisystémová atrofie (MSA - P, MSA - C)</p>
<p>Onemocnění s opakováním tripletů (trinucleotide repeat, „polyQ nemoci“) Huntingtonova nemoc Řada autozomálně dominantních spinocerebellárních ataxií (SCA) Friedreichova ataxie Bulbospinální muskulární atrofie (SBMA) – Kennedyho nemoc^{xx} Dentato-rubro-pallido-luysiánská atrofie (DRPLA)</p>

Prionová onemocnění

Creutzfeldtova-Jakobova nemoc (CJN)

Gerstmannův-Sträusslerův-Scheinkerův syndrom (GSS)

Fatální familiární insomnie

Kuru

Nová varianta Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci (vCJN – Willova nemoc)

Onemocnění motorického neuronu (MND)

Amyotrofická laterální skleróza

Progresivní laterální skleróza

Progresivní bulbární paralýza

Progresivní muskulární atrofie

Amyotrofická laterální skleróza s demencí (FTLD-MND)^x

Bulbospinální muskulární atrofie (SBMA) – Kennedyho nemoc^{xx}

Ostatní neurodegenerativní onemocnění

Familiární encefalopatie s neuroserpinovými tělísky

Nemoc s intranukleárními neuronálními inkluzemi

Nemoc s inkluzemi z neuronálních intermediálních filament (NIFID)

Vrozené amyloidózy (familiární britská demence, familiární dánská demence)

Demence bez průkazných histopatologických změn (dementia lacking distinctive histology, DLDH)

^x *Amyotrofická laterální skleróza s demencí, dříve zahrnutá do skupiny onemocnění motorického neuronu, je v poslední době na základě neuropatologického podkladu řazena mezi tau negativní frontotemporální lobární degenerace pod označením FTLD-MND (Frontotemporální lobární degenerace s onemocněním motorického neuronu).*

^{xx} *Bulbospinální muskulární atrofie (SBMA), Kennedyho nemoc, dříve zahrnutá do skupiny onemocnění motorického neuronu, je v poslední době na základě genetického podkladu řazena do skupiny onemocnění s expanzí (opakováním) tripletů.*

Definitivní potvrzení je možné až neuropatologickým vyšetřením mozkové tkáně. Řada studií prokázala, že až ve **20 procentech případů** je stanovena **klinická diagnóza nesprávně**, tj. nežádoucí je diagnostikována Alzheimerova nebo Parkinsonova nemoc, přestože pacient trpí úplně jiným onemocněním.

V případě **frontotemporálních demencí** je nápadné překrývání klasifikace klinické a patofyziologické, což je blíže diskutováno v příslušné kapitole.

Klasifikace neurodegenerativních nemocí

V třídění neurodegenerací se v názvech jednotlivých skupin onemocnění uplatňuje jako společný jmenovatel klíčový změněný protein.

Neurodegenerativní onemocnění lze rozdělit do sedmi hlavních skupin:

1. Alzheimerova nemoc
2. Frontotemporální lobární degenerace (tau a non-tau)
3. Synukleinopatie
4. Onemocnění s opakováním tripletů
5. Prionová onemocnění
6. Onemocnění motorického neuronu
7. Ostatní neurodegenerativní onemocnění

Členění dle patofyziologického podkladu onemocnění má zjevnou výhodu v přehlednosti i logické úvaze, kdy u neurodegenerace platí, že definitivní diagnóza je vždy neuropatologická.

Správné rozpoznání těchto onemocnění během života pacientů je i v současné době velmi obtížné, klinicky se u neurodegenerativních onemocnění diagnóza určuje na úrovni „možné“ a „pravděpodobné“.

Až ve 20 procentech případů je stanovena klinická diagnóza nesprávně.

V případech frontotemporálních demencí je nápadné překrývání klasifikace klinické a patofyziologické.

Doporučená literatura:

1. **Love S, Louis DN, Ellison DW. (Eds). Greenfield's Neuropathology, 8th edition; 2400 pages. Hodder Arnold, 2008** (základní podrobná monografie neuropatologie).
2. **Dickson DW, Weller RO (Eds). Neurodegeneration: The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders, 2nd Edition; 496 pages. Wiley-Blackwell, 2011** (základní monografie neuropatologie neurodegenerativních onemocnění popisující klinické, molekulární biologické a neuropatologické aspekty neurodegenerací).
3. **Matěj R, Rusina R, Neurodegenerativní onemocnění: Přehled současné klasifikace a diagnostických neuropatologických kritérií. Česká Patol. 2012; 48: 83-90** (recentní přehledové sdělení v češtině o základních aspektech neurodegenerací).
4. **Peden AH, Ironside JW, Molecular pathology in neurodegenerative diseases. Curr Drug Targets. 2012; 13: 1548-1559** (přehled principu molekulární patologie neurodegenerací).

Neuropsychologické vyšetření u neurodegenerativních onemocnění

S. Johanidesová

Úvod a definice

Neuropsychologické vyšetření umožňuje rozpoznat typ kognitivního postižení a upřesnit jeho tíži i charakter. Jednotlivá neurodegenerativní onemocnění mají specifický neuropsychologický profil odrážející změny v kognici a chování. Každá zpráva z neuropsychologického vyšetření by měla obsahovat **zhodnocení kognice** (paměť, exekutivní, zrakově-prostorové funkce, řeč, pozornost a psychomotorické tempo), **behaviorálních projevů a soběstačnosti**. Komplexní vyšetření je důležité ke zpřesnění diagnózy (dle neuropsychologického profilu) pro diferenciální diagnostiku a pro rozlišení neurodegenerativního procesu od procesu přirozeného stárnutí.

Anamnéza

Zjišťují se anamnestická data nejen od pacienta, ale i od rodinných příslušníků či pečovatele. Zaměřujeme se na podrobný průběh onemocnění, dobu trvání obtíží, schopnost orientace, rychlost progresu a na informace o poruchách chování a změnách osobnosti. Důležité je posouzení míry soběstačnosti u běžných denních činností.

Paměť

Nejčastějším důvodem k neuropsychologickému vyšetření jsou poruchy paměti. Vždy testujeme **epizodickou paměť** (události, které pacient prožil), která je vázána na hipokampální struktury. Přední temporální laloky a temporoparietální pomezí mají vztah k **sémantické paměti** (všeobecné deklarativní informace, pojmy, zeměpisné znalosti aj.).

U pacientů s Alzheimerovou nemocí (AN) často nacházíme časné narušení epizodické paměti. Orientační posouzení umožní dotazy na nedávné autobiografické momenty, např. co měl pacient k snídani nebo kde byl na dovolené.

K přesnějšímu testování **verbální epizodické paměti** se užívá do češtiny přeložený **paměťový test učení** (AVLT – Auditory Verbal

Learning Test), v němž si má proband zapamatovat co nejvíce z přečteného seznamu slov. Ke zhodnocení **vizuální paměti** se často využívá reprodukce v testu Reyovy-Osterriethovy komplexní figury (ROCF - Rey - Osterrieth Complex Figure Test), nebo Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVMTR). Komplexní zhodnocení všech druhů paměti umožňuje Wechslerova paměťová škála (WMS - Wechsler Memory Scale), která je však časově náročná. Výsledky testů informují o tom, jaký typ paměti je alterován, zda je narušen proces **ukládání, konsolidace, uchování nebo vybavení paměťové stopy**, jaký je **charakter křivky učení** a zda jsou přítomny **intruze (konfabulace)** nebo **perseverace**.

U různých typů neurodegenerací jsou různé typy poškození paměti. Pacienti s **hipokampálním postižením** (typicky u AN) mají poškozený proces konsolidace, uchování a vybavení paměťové stopy, za přítomnosti intruzí. **Nehipokampální postižení** (např. frontální či frontostriální typ narušení kognitivních funkcí) se naopak vyznačuje obtížemi s výbavností (a částečně i s ukládáním) při zachovaném procesu uchování a konsolidace a objevují se perseverace.

Exekutivní funkce

Zahrnují schopnost plánovat, rozhodovat, cílevědomě jednat a řešit problémy. Pro fungování exekutivních funkcí je důležitý prefrontální kortex. V testech zaměřených na exekutivní funkce testujeme schopnost iniciace, zachování činnosti a monitoring, změny nastavení, plánování a konceptualizace, inhibice a zastavení činnosti.

Iniciace představuje schopnost pacienta zahájit úspěšně danou činnost. Obvyklými testy ke zhodnocení schopnosti iniciace jsou testy verbální fluence nebo jejich nonverbální analogie, například test vizuální fluence (Design fluency test, DFT). Selhání v této části exekutivního procesu je typické pro pacienty s narušením funkce frontostriálních okruhů.

Zachování činnosti a (sebe)monitoring můžeme testovat například pomocí zkoušek vigilance nebo pomocí zkoušek verbální fluence. Schopnost zachování činnosti bývá často narušena u pacientů s frontálním syndromem.

Změna nastavení bývá jedním z prvních signálů narušení exekutivních funkcí. Klasickým testem pro hodnocení této

schopnosti je test cesty (Trail Making Test – verze B). Schopnost změny nastavení významně koreluje s obtížemi v každodenním životě pacientů s exekutivní dysfunkcí, zejména u složitějších činností náročných na rozdělenou pozornost. Komplexním testem pro změnu nastavení je Wisconsinský test třídění karet.

Plánování a konceptualizace se uplatňuje v abstraktním uvažování, při hledání nadřazených pojmů a při plánování komplexních činností. Schopnost plánování hodnotíme podle toho, jak pacient postupuje při kresbě figury (např. v ROCFT) nebo při kresbě hodin.; testem Londýnské věže či v subtestu kostky z Wechslerovy škály inteligence (WAIS). Konceptualizaci můžeme ověřit úlohami z baterie frontálních funkcí (FAB – Frontal Assessment Battery), kdy je úkolem probanda odpovědět na otázky jako např. co má společného banán a citron. Pacienti s potížemi v konceptualizaci odpovídají často konkrétně („Mají společnou slupku.“). Zatímco pacienti s **frontálním** typem narušení kognitivních funkcí mají problémy v plánování komplexní činnosti, pacienti se „**subkortikálním**“ typem narušení selhávají spíše v části programování.

Inhibice a zastavení činnosti umožňuje, aby pacient potlačil významnější podnět z okolí nebo se přeúčil typu odpovědi. Vhodným vyšetřením je Stroopův test (SCWT – Stroop Color and Word Test) nebo subtest Go–No Go v baterii frontálních funkcí.

Pozornost, pracovní paměť a psychomotorické tempo

Jde o systémy úzce svázané s konceptem exekutivních funkcí. **Pozornost** je důležitá pro výkon ve všech kognitivních testech, pro její diagnostiku jsou vhodné testy **okamžité paměti: opakování čísel popředu** (Digit Span forward), přičemž průměrná kapacita zahrnuje 7 ± 2 položky) a **vizuální zaměřené pozornosti** (test cesty – verze A), kde pacienti s narušením pozornosti často selhávají.

Pracovní paměť je funkční systém klíčový pro záznam a vybavení si informací z krátkodobé paměti. Funkčnost pracovní paměti lze ověřit testem číselných řad pozpátku (Digit Span backwards). Pracovní paměť jednoduše orientačně zhodnotíme i úlohou z MMSE opakovaným odečítáním čísla sedm či hláskováním pozpátku.

Psychomotorické tempo může být důležitým signálem zhoršování kognitivní výkonnosti zejména u pacientů se

subkortikálním typem narušení kognitivních funkcí. Vhodnými zkouškami pro zhodnocení psychomotorického tempa je subtest kódování symbolů z WAIS III, test cesty a testy verbální fluence, které jsou senzitivní ke zpomalení psychomotorického tempa.

Zrakově-prostorové funkce

Jsou závislé na činnosti parietálního, okcipitálního a frontálního laloku. K jejich zhodnocení se využívají hlavně grafické testy (např. pentagony v MMSE, ROCFT, kresba hodin, krychle a jízdního kola).

Pokud se probandovi (např. při kresbě krychle) nedaří kresba spontánně, požádáme ho o kopii podle předlohy. Jestliže se kresba ani potom nezdaří, můžeme uvažovat o konstrukční apraxii. Postižení frontálních laloků způsobuje potíže v plánování kresby a mohou se objevit perseverační chyby. Během vyšetření prověřujeme, zda není přítomen **neglect syndrom** (elektivní porucha uvědomování si podnětů z poloviny prostoru kontralaterálně k mozkové lézi). Dále je vhodné pátrat po **vizuální agnózii** (ztráta schopnosti rozpoznat viděné objekty), **prosopagnózii** (porucha rozpoznání tváří) či **apraxii** při oblékání. Posouzení **ideomotorické apraxie** by mělo zahrnovat předvedení smysluplných gest (např. pozdravit, předvést stopování) a pokud se to nedaří, pak gesta napodobit podle examinátora.

Užitečné je prověření imitace speciálních gest bez významu a **ideatorní apraxie** – předvedení činnosti s předměty denní potřeby (např. hřeben, klíče). Zaměřujeme se také na orofaciální pohyby (předvést sfouknutí svíčky, olíznutí rtů, zakašláni) a sekvence pohybů (např. Lurijovy sekvence). Pacienti s frontální dysfunkcí často používají část těla jako nástroj (např. prst jako kartáček na zuby nebo prst představující hřebík při zatloukání kladivem).

Řeč a jazyk

Posuzujeme **vyjadřování, porozumění a opakování**, testujeme spontánní řeč (např. vyprávění události), zjišťujeme nakolik je **fluentní**, zda obsahuje latence, **fonemické** (zkomoleniny a záměny slabik) a **sémantické parafázie** (záměny slov), zda je zachována výpovědní hodnota a zda není přítomna porucha

Tab. 1 Vybrané neuropsychologické testy ke zhodnocení hlavních kognitivních domén

Vybrané neuropsychologické testy	
Paměť	Exekutivní funkce
<p>verbální Kalifornský slovní test učení (CVLT), Free and Cued Selective Reminding Test</p> <p>neverbální Reyova-Osterriethova komplexní figura (ROCFT), Brief Visuospatial memory Test Revised (BVMT – R)</p> <p>sémantická WAIS-III: Subtesty Informace, podobnosti, slovník</p>	<p>Iniciace činnosti: Verbální fluence, Design Fluency Test</p> <p>Schopnost udržet průběh činnosti: Testy vigilance, verbální fluence</p> <p>Generace plánu a konceptualizace: ROCFT, Londýnská věž, Kostky (WAIS-III), Podobnosti (WAIS- III), zkouška motorického programování</p> <p>Schopnost zastavit/ukončit činnost: Verbální fluence, motorické programování</p> <p>Změna nastavení: Test cesty B, Wisconsinský test třídění karet</p> <p>Schopnost upravit odpověď: Stroopova zkouška</p>
Pozornost, pracovní paměť a psychomotorické tempo	
<p>Pozornost (auditivní zaměřená): Opakování čísel (WAIS-III) popředu, PASAT</p> <p>Pozornost (vizuální zaměřená): Test cesty A (TMT A), Stroopova zkouška</p> <p>Pracovní paměť: Opakování čísel (WAIS-III) pozadu, kódování symbolů (WAIS-III)</p> <p>Rychlost zpracování: Kódování symbolů (WAIS-III), test cesty poměr B/A</p>	
Vizuospeciální funkce	Neuropsychiatrické projevy
Baterie testů vizuálního vnímání předmětů a prostoru (VOSP) Benton Judgment of Line Orientation Test (BJLOT) ROCFT Test hodin (CDT)	Neuropsychiatrický inventář (NPI) Beckova škála deprese (BDI-II), geriatrická škála deprese, zkrácená verze (GDS 15)
Jazyk	Soběstačnost
<p>Screening: Mississippi Aphasia Screening Test (MASTcz)</p> <p>Pojmenování: Boston naming test (BNT)</p> <p>Porozumění: Token Test</p> <p>Komplexní: Western Aphasia Battery (WAB)</p>	<p>Test aktivit denního života podle Bartelové (ADL)</p> <p>Functional Activities Questionnaire (FAQ-CZ)</p>