proLékaře.cz | 20.5.2024

1.18. Kognitivní poruchy II

Genetika neurodegeneratívnych demencií vo svetle nových poznatkov

S. Šutovský
I. neurologická klinika LF UK a UNB, Bratislava, SR

Vedecká obec postupne rozuzluje etiologické faktory a patogenetické mechanizmy neurodegeneratívnych ochorení. Z roka na rok pribúdajú dôkazy o čoraz väčšej sile genetického pozadia ako etiologického faktora. V našom príspevku zhrňujeme súčasné poznatky o genetickom pozadí neurodegeneratívnych demencií s hlavným zameraním sa na Alzheimerovu chorobu, frontotemporálnu demenciu a čiastočne demenciu s Lewyho telieskami. Okrem apolipoproteínu E, ktorý má kľúčové postavenie v patogenéze AD sa zameriavame aj na ďalšie gény susceptibility ako je TREM-2, SORL-1, ABCA a CD33. Rovnako sa venujeme aj genetike frontotemporálnej demencie, ktorá je klinicky, geneticky aj histopatologicky heterogénnejšia ako Alzheimerova choroba. Príspevok uzatvárame problematikou genetiky demencie s Lewyho telieskami, pri ktorej sa prelína genetika tauopatie a synukleinopatie.

Mini Linguistic State Examination (MLSECZ) – česká adaptace skríningu primární progresivní afázie

Š. Philippová[1,2], M. Pelclová[2], K. Žárská[1], M. Štěpánková[1], T. Philipp[2], R. Rusina[1], Z. Cséfalvay[3]
[1] *Neurologická klinika 3. LF UK a FTN, Praha*
[2] *Klinika rehabilitace a revmatologie 3. LF UK a FTN, Praha*
[3] *Katedra logopédie, Univerzita Komenského v Bratislave, SR*

Primární progresivní afázie (PPA) vzniká v důsledku selektivní neurodegenerace především v oblastech jazykově dominantní mozkové hemisféry. Různá neurodegenerativní onemocnění mohou zasáhnout jazykové procesy, jejichž správné fungování zajišťuje specifická jazyková síť, lokalizovaná v mozkové kůře a v subkortikálních oblastech. U PPA jsou jazykové deficity v iniciálním stadiu onemocnění prvním a dlouho dominantním symptomem, pro který mohou být pacienti s PPA výrazně limitováni v aktivitách každodenního života. Tři varianty PPA (nonfluetní, sémantická a logopenická) se manifestují variabilními symptomy jazykových deficitů. Narušena je expresivní i impresivní složka řeči, často doprovázená i alexií a agrafií (Cséfalvay et al. 2020). Včasná detekce prvních příznaků a identifikace klinické varianty PPA je pro velkou variabilitu obtížný úkol a v případě diskrétních deficitů může být PPA poddiagnostikována. Existuje jen málo dostupných metod pro kvalitativní hodnocení pacientů s primární progresivní afázií. Tradiční testy afázie jsou časově náročné a mají v případě lehčích stupňů PPA nízkou senzitivitu. Mezi novější testy na PPA patří screening MLSE (Mini Language State Examination, Patel et al. 2019), který umožňuje odhalit různé vzorce jazykových deficitů, které charakterizují tři varianty PPA. Existuje více jazykových adaptací MLSE, v roce 2023 byly vytvořeny i slovenská a česká pracovní verze MLSE. Screening se skládá z těchto dílčích subtestů: pojmenování obrázků; opakování slabik; opakování slov v kombinaci s porozuměním jednomu slovu; opakování pseudoslov; neverbální sémantická asociace; porozumění vět; čtení (slov a pseudoslov; opakování vět; psaní a popis obrázku. MLSE identifikuje pět typů chyb: motorické aspekty řeči; sémantické znalosti; znalost fonologie; znalost syntaxe a sluchově-verbální pracovní paměť. Česká adaptace MLSE vznikla na základě výběru položek, které vzorek intaktní populace (n = 40) řešil minimálně s 90% úspěšností. Oproti originální verzi byly změněny jen některé položky, vzhledem k jazykově-specifické povaze této metodiky. Proces adaptace probíhá pod supervizí autorů originální verze. V posterové prezentaci přinášíme charakteristiku české verze MLSE a také sumarizaci prvních klinických zkušeností s MLSE u pacientů s různou variantou PPA.

Normy pro původní české a inovativní testy Amnesia Light And Brief Assessment (ALBA) a test Pojmenování a vybavení obrázků (POBAV)

A. Bartoš
Neurologická klinika, 3. LF UK a FNKV, Praha

Úvod: K rychlému kognitivnímu vyšetření a k časné diagnostice kognitivních poruch v běžné praxi slouží dva inovativní a původní české testy Amnesia Light and Brief Assesment (se zkratkou z počátečních písmen ALBA) a Pojmenování obrázků a jejich vybavení (se zkratkou opět z počátečních písmen POBAV) ve třech verzích (ježková, opičí a dveřní podle prvního obrázku sady). Byly vyvinuty na Neurologické klinice FNKV a 3. LF UK. Oba testy ALBA a POBAV jsou snadné na provedení a vyhodnocení, ale zároveň náročné pro vyšetřovanou osobu. Dohromady zaberou pouze 6–8 minut. Slouží ke zjištění mírných kognitivních deficitů, zejména krátkodobé epizodické nebo dlouhodobé sémantické paměti, afázie a dysgrafie. Ke snadnému seznámení jsou určena vzdělávací video ukazující správnou administraci a vyhodnocení. Vyšetřování testem ALBA je na https://youtu.be/_cdYStRdAhA a testem POBAV je na https://youtu.be/2QQAd1uAkwY. Cílem sdělení je představit normy testu ALBA a ježkové a dveřní verze testu POBAV k jejich správné interpretaci.

Metodika a osoby: Test ALBA spočívá v opakování věty o šesti slovech, předvádění a vzápětí vybavení šesti gest a nakonec vybavení slov původní věty. Hodnotí se především podle tzv. skóru ALBA, který je součtem počtu správně vybavených slov věty a gest. V testu POBAV je úkolem nejdříve písemně pojmenovat 20 černobílých obrázků a vzápětí si vzpomenout a napsat co nejvíce jejich názvů během jedné minuty. Hodnotí se počet chyb v pojmenování (špatně nebo vůbec) a počet správně vybavených názvů obrázků (bez opakování a konfabulací názvů obrázků, které se v sadě obrázků nevyskytovaly). Testem ALBA a ježkovou a dveřní verzí testu POBAV byly vyšetřeny různé skupiny běžných osob, které splnily kritéria k zařazení do normativní studie. Vstupní kritéria zahrnovala věk vyšší než 50 let a čeština jako mateřský jazyk. Mezi vylučující kritéria patřila anamnéza mozkového neurologického nebo psychiatrického onemocnění: bezvědomí delší než 5 minut, epilepsie, poškození mozku iktem, úrazem, zánětem, nádorem nebo operací, nadměrné užívání nebo závislost na alkoholu nebo lécích, psychiatrická léčba, léčba deprese, léky ovlivňující náladu nebo psychiku, zejména léky na zklidnění a proti úzkosti nebo depresi. Za hraniční percentil k časné detekci kognitivní poruchy byl považován 16. percentil. Pokud věk, vzdělání nebo pohlaví měly vliv na výsledek testu, byly normy výsledku příslušného testu stratifikovány s ohledem na tyto faktory.

proLékaře.cz | 20.5.2024

Výsledky: Podle vyšetření 560 osob (věk 70 ± 8 let (min.–max. 50–90 let), vzdělání 15 ± 3 let, 71 % žen, Montrealský kognitivní test MoCA 26 ± 3 bodů u 385 osob) testem ALBA je skór ALBA 9 ± 2 bodů (průměr ± směrodatná odchylka) a hraniční skór ALBA je 6 bodů pro osoby se vzděláním nižším než maturitním, přičemž hranicí jsou 3 správně vybavená slova věty a 3 správně vybavená gesta. Pokud jedinci měli maturitní a vyšší vzdělání, pak se hranice posouvá výše o jeden bod na 7 bodů. Pro dvě kategorie vzdělání s a bez maturity se hraniční skóry nemění v rozsahu věku mezi 50–90 let. Pohlaví nemělo žádný vliv. Podle vyšetření 965 osob (věk 68 ± 8 let (min.–max. 50–90 let), vzdělání 15 ± 3 let (min.–max. 8–25 let, mezikvartilové rozpětí 12–19 let), 70 % žen (n = 674), MoCA 26 ± 3 bodů) ježkovou verzí testu POBAV je počet chyb pojmenování 0,5 ± 0,8 (průměr ± směrodatná odchylka) a průměrný počet správně vybavených názvů obrázků 8 ± 2. Normou je prakticky neudělat ani jednu chybu při pojmenování obrázků bez ohledu na věk, vzdělání a pohlaví. Tolerovat lze maximálně jednu chybu u dvou podskupin se specifickými sociodemografickými charakteristikami. V podskupinách podle věku, vzdělání a pohlaví nejčastějším hraničním skórem je 6 správně vybavených názvů obrázků, někdy 5. Jedinou větší výjimkou z tohoto pravidla jsou mladší ženy (50–68 let) s maturitním a vyšším vzděláním, u nichž hraničním skórem je 8 správně vybavených názvů obrázků. Podle vyšetření 260 osob (věk 70 ± 6 let, (min.–max. 59–89 let), vzdělání 16 ± 3 let, 75 % žen, Addenbrookský kognitivní test, 3. verze (ACE-III) 95 ± 5 bodů) náročnější dveřní verzí testu POBAV je počet chyb pojmenování 1 ± 1 (průměr ± směrodatná odchylka), tedy trochu více než u ježkové verze. Průměrný počet správně vybavených názvů obrázků je 8 ± 2, tedy shodně jako u ježkové verze. Při pojmenování obrázků je možné udělat 1 chybu s výjimkou starších mužů (70–87 let) s nižším vzděláním (9–15 let), u nichž jsou ještě normální až 3 chyby. Hraniční skór počtu správně vybavených názvů obrázků je různý v závislosti na věku, vzdělání a pohlaví a pohybuje se mezi 5–8. Opět mladší ženy (59–69 let) s maturitním a vyšším vzděláním (16–26 let vzdělání) mají hraniční skór nejvyšší, a to 8 správně vybavených názvů obrázků.

Závěr: Pro správnou interpretaci výsledků jsou k dispozici podrobné normy obou velmi krátkých testů ALBA a POBAV k detekci mírných kognitivních deficitů. Během přednášky se účastníci mohou těšit na interaktivní a vlastní vyšetření paměti testem ALBA na živo. Díky normám si mohou zjistit, jak jsou na tom s pamětí.

Poděkování Práce byla podpořena projekty PROGRES Q35 Karlovy Univerzity, RVO [Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, 00064173] a TAČR v programu Sigma [TQ01000332].

Network modularity as an early neurocognitive prodrome of dementia with lewy bodies – a cross-sectional study

K. Mitterová, P. Klobušiaková, M. Gajdoš, L. Brabenec, Ž. Železníková, I. Rektorová

[1] *Applied Neuroscience Research Group, Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, Czechia*

[2] *International Clinical Research Center, Faculty of Medicine and St. Anne's University Hospital, Masaryk University, Brno, Czechia*

[3] *Brain and Mind Research Program, Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, Czechia*

[4] *Surgeon General Office of the Slovak Armed Forces, Ul. generála Miloša Vesela 21, 03401, Ružomberok, Slovakia*

[5] *First Department of Neurology, Faculty of Medicine and St. Anne's University Hospital, Masaryk University, Brno, Czechia*

Objectives: to investigate topological changes in the connectome of prodromal Lewy-body disease (preDLB), how they affect specific aspects of cognition, and whether they may be compensatory. Introduction: Evidence shows that human connectome changes with pathological accumulation, and progresses from high optimization to rich hyperconnectivity, and finally to quiet hypoconnectivity. This has been also shown in preDLB, but we lack an understanding of how these changes relate to cognitive processes and whether and to what extent they may be compensatory.

Methods: All analyses were performed separately on two samples to increase the validity and replicability of the results. Both samples involved cognitively healthy elderly (HC) and preDLB subjects with a mean age of 70.6. First, on sample nA = 99 we performed canonical correlation analyses (CCA) with graph theory metrics (GTM) and cognitive tests relevant to preDLB. Second, on the sample nB = 40 linear mixed models (LMM) were used to determine the exact dose-dependent relationship between complex cognitive tasks (N-back) relevant for preDLB and the significant GTM from CCA. Lastly, structural equation modeling (SEM) on both samples assessed the relation between GTM, latent premorbid intelligence, and fluid intelligence.

Results: CCA revealed that most changes in connectome were explained by increasing global modularity which was related to decreasing visual memory but more efficient visuospatial processing (Rc = 0.55; P = 0.03). LMM elucidated that higher modularity does not affect the accuracy of the visual N-back, but it predicts increased reaction times. This is more pronounced in the 3-back (F(1,39) = 12.02; P = 0.001) vs. 2-back task (F(1,39) = 10.05; P = 0.003). The SEM revealed that increased modularity is positively predicted by premorbid intelligence (ß = 0.20; P = 0.044) but it is negatively predicted by fluid intelligence (ß = –0.21; P = 0.031).

Conclusion: Our results highlight the fact that early connectome changes in HC to preDLB continuum involve mainly modularity with its negative effect on top-down processing, i.e., tasks relying on effective coordination of multiple cognitive domains. Conversely, purely visuospatial processing is improved with increasing modularity. Despite the negative impact on multidomain cognitive processes, the increased modularity is positively related to past premorbid intelligence and therefore may be compensatory.

Creutzfeld-Jakobova choroba v severnej časti stredného Alovenska – retrospektívna analýza súboru pacientov za časové obdobie 17 rokov (2006–2023)

P. Skáčik, E. Kurča, Š. Sivák

Neurologická klinika UN Martin, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, UK Bratislava, SR

Úvod: Prionózy sú fatálne, rýchlo progredujúce neurodegeneratívne ochorenia neuropatologicky charakterizované akumuláciou priónového

proLékaře.cz | 20.5.2024

proteínu, spongiformnou vakuolizáciou, stratou neurónov a proliferáciou astrocytov. Z celosvetového hľadiska je Slovensko unikát čo sa týka výskytu Creutzfeld-Jakobovej choroby (CJCh) – genetickej formy ochorenia.

Materiál a metodika: V našej práci sme realizovali retrospektívnu analýzu súboru pacientov za časové obdobie 17 rokov v severnej časti stredného Slovenska. Analyzovali sme demografické údaje, epidemiologickú anamnézu, klinický príbeh ochorenia, výsledky laboratórnych, zobrazovacích a elektrofyziologických vyšetrení.

Výsledky: Po splnení vstupných kritérií sme definovali súbor 56 pacientov s definitívnou alebo pravdepodobnou diagnózou ochorenia. Z toho bola v 38 prípadoch stanovená histopatologicky. V 18 prípadoch išlo o pravdepodobnú formu ochorenia. V nami sledovanej populácii pacientov s definitívnou diagnózou dominovala genetická forma ochorenia v 95 % prípadov, 5 % predstavovala sporadická forma. Ochorenie sa vyskytovalo najčastejšie vo veku 50–70 rokov a ženy boli 1,43× častejšie postihnuté ako muži. Klinický obraz sme definovali do štyroch fenotypov podľa dominujúcej klinickej symptomatiky – cerebelárny, kognitívny, behaviorálny a atypický fenotyp. Genetická analýza bola s nálezom E200K mutácie v 94,5 % prípadov. Polymorfyzmus na kodóne 129 bol metionín/metionín v 80 % prípadov, metionín/valín v 20 % prípadov. Proteín P 14-3-3 bol pozitívny v 62,5 % prípadov. EEG vyšetrenie malo typický obraz u 45 prípadov. MR vyšetrenie bolo realizované u 24 pacientov, z toho u 21 (87,5 %) boli popísané zmeny charakteristické pre CJCh.

Záver: Štúdia analyzuje súbor pacientov s genetickou formou CJCh v regióne severnej časti stredného Slovenska za časové obdobie 17 rokov (2006–2023). Zameriava sa na analýzu epidemiologických dát, klinického obrazu a jeho vývoja, analyzuje výsledky paraklinických vyšetrovacích metód.

Kľúčové slová: Creutzfeld-Jakobova choroba – humánne prionózy – syndróm rýchlo progredujúcej demencie – Slovensko – demencia